FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1942 N° 23

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

PAR

BERTHOLON Gustave-François

Né à Lyon
le 9 Juin 1915

Assistant de Bactériologie à la Faculté de Médecine
de Strasbourg

Diplômé de Médecine Légale et de Psychiâtrie de la Faculté de Médecine
de Strasbourg

Idées actuelles sur la fièvre typhoïde son diagnostic sérologique son évolution clinique sa prophylaxie

Président: M. FORSTER, Professeur

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE RÉGIONALE, 37, rue Montlosier

1942

23

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1942 N°

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

PAR

BERTHOLON Gustave-François

Né à Lyon
le 9 Juin 1915

Assistant de Bactériologie à la Faculté de Médecine
de Strasbourg

Diplômé de Médecine Légale et de Psychiâtrie de la Faculté de Médecine
de Strasbourg

Idées actuelles sur la fièvre typhoïde son diagnostic sérologique son évolution clinique sa prophylaxie

Président: M. FORSTER, Professeur

CLERMONT-FERRAND
Imprimerie Régionale, 37, Rue Montlosier.

1942

FACULTÉ DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. A. FORSTER ✻ ⸙ I.
Assesseur	P. ROHMER ✻ ⸙ I.

Professeurs titulaires

Clinique médicale B.	MM. AMBARD ✻ ⸙ I.
Embryologie et Tératologie	ANCEL ✻ ⸙ I.
Clinique neurologique	BARRÉ ✻ ⸙ I.
Histologie	N.
Clinique O. R. L.	N.
Anatomie	FORSTER ✻ ⸙ I.
Thérapeutique chirurgicale	FONTAINE ⸙ A.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✻ ⸙ I.
Hygiène et Bactériologie	OBERLING ✻ ⸙ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✻ ⸙ I.
Clinique psychiâtrique	PFERSDORFF ✻ ⸙ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ✻ ⸙ I.
Clinique d'obstétrique et maladie des femmes	KELLER ✻ ⸙ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ⸙ I.
Physiologie	N.
Pharmacologie et Médecine expérimentale	SCHWARTZ ⸙ I.
Médecine légale et Médecine sociale	SIMONIN ✻ ⸙ A.
Hydrologie et Climatologie	VAUCHER ✻ ⸙ I.
Physique biologique	VLÈS ✻ ⸙ I.
Clinique chirurgicale B.	WEISS ✻ ⸙ A.
Clinique médicale A.	N.
Anatomie pathologique	N.

Professeurs sans chaire

Histologie	MM. ARON ✻ ⸙ I.
Anatomie	BELLOCQ ✻ ⸙ I.
Anatomie pathologique	GÉRY ⸙ I.
Clinique médicale A.	HANNS O. ✻ ⸙ I.
Psychiâtrie	GELMA ✻ ⸙ I.

Chargés de cours et Agrégés

MM. GALLOT.	KLEIN.	HUMBERT ✻ ⸙ A.
KAYSER ⸙ A.	REISS ⸙ A.	WARTER.
ROMEY O. ✻ ⸙ A.	SACREZ.	THIVOLLE ⸙ A.
TULASNE.	GINGLINGER.	

Chargés d'un cours complémentaire

M. ROEDERER ⸙ I.

Professeurs honoraires

M. CHAVIGNY C. ⸙ I. M. STOLZ ✻ ⸙ I. M. WEILL ✻ ⸙ I.
M. LERICHE O. ✻ ⸙ I. M. BOUIN ✻ ⸙ I.

Agrégés libres

M. SIMON ✻ ⸙ A. M. KREIS ⸙ A.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servera pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque!

A MA FEMME

A MON FILS JEAN-CLAUDE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS :

MADAME ET MONSIEUR BOISSELIER
Principal du Collège de Cusset

Témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.

A MON ONCLE G. CAUQUELIN

A MES TANTES

A MES FRÈRES :

ANDRÉ BERTHOLON,

Me JEAN BERTHOLON,
Avocat-Stagiaire au Barreau de Clermont-Ferrand

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FORSTER

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur d'Anatomie

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TULASNE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Strasbourg

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous guida dans sa réalisation.

Il fut pour nous un maître bienveillant et plein de sollicitude.

Nous le prions d'agréer l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTAIGNE

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur de Clinique Médicale

Directeur de l'Ecole de Plein Exercice de Médecine

et de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membre Correspondant de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Hommage de profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. VAURS

Ancien Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Professeur à l'Ecole de Médecine

Directeur des Laboratoires des Hôpitaux

En souvenir des années passées dans son laboratoire où il nous a toujours accueilli avec bienveillance,

qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUYON

Médecin Légiste de Clermont-Ferrand

C'est lui qui nous a guidé dans nos études.

Nous avons eu l'honneur d'être son collaborateur et nous lui garderons toujours une profonde gratitude pour l'enseignement qu'il nous a donné.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre admiration et de notre respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT
Professeur de Clinique Annexe de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

En souvenir de notre année d'internat dans son service, faible témoignage de gratitude pour le précieux enseignement que nous y avons reçu.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RONGIER
Professeur de Clinique Obstétricale à l'Ecole de Médecine
Accoucheur des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Témoignage de reconnaissance pour sa sympathie à notre égard pendant notre année d'internat.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR

DIONIS DU SÉJOUR

Professeur de Clinique Chirurgicale

Chirurgien des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Témoignage de reconnaissance

pour sa bienveillante sympathie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PETIT

Professeur Suppléant à l'Ecole de Médecine

Médecin des Hôpitaux

En reconnaissance pour l'intérêt

qu'il nous a toujours témoigné.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ACKERMANN

Professeur de Médecine Légale à l'Ecole de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Témoignage de reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DODEL

Professeur de Physiologie à l'Ecole de Médecine

Docteur ès-Sciences

Médecin des Hôpitaux

ET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DASTUGUE

Docteur ès-Sciences

Professeur Suppléant de Physiologie à l'Ecole de Médecine

Profonde reconnaissance pour le bienveillant accueil qu'ils nous ont réservé dans leur laboratoire.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELORME

Professeur de Clinique annexe d'Ophtalmologie

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PATURET

Professeur d'Anatomie à l'Ecole de Médecine

de Clermont-Ferrand

Chirurgien des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR QUIQUANDON

Professeur de Clinique Annexe de Neuro-Psychiâtrie

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR GRIVEAUD

Chef du Service de Dermato-Vénérologie des Hôpitaux

de Clermont-Ferrand

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

ET

A L'ECOLE DE MÉDECINE

DE CLERMONT-FERRAND

MESSIEURS LES DOCTEURS

ALARY, BERNARD, BUY, BUREAU,

S. DECHAMBRE, GRIFFITHS, LIMOUSIN, LUTON,

MERLE, PAILLARD, P. PIOLLET

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ

DE MÉDECINE DE STRASBOURG

A TOUS MES AMIS ET A MES CAMARADES D'INTERNAT.

INTRODUCTION

Nous n'aurons pas pour but dans ce travail de décrire la fièvre typhoïde dans tous ses détails cliniques. Nous n'insisterons pas non plus sur son agent pathogène spécifique, avec son cortège de réactions biologiques générales. Ce sujet est trop connu dans son ensemble pour qu'on s'y arrête encore. Nous voudrions seulement montrer dans quelle mesure nos idées sur la fièvre typhoïde ont évolué depuis une cinquantaine d'années.

L'évolution d'une maladie infectieuse peut être due principalement à deux facteurs.

1° Un facteur qu'on pourrait appeler « dynamique ». Nicolle, dans son livre sur « LA VIE ET LA MORT DES MALADIES INFECTIEUSES », *a démontré que ces maladies évoluent avec le temps. Cette évolution, peu appréciable en quelques années, se manifeste en général clairement sur une période d'assez longue durée. Elle est indépendante des variations de la maladie, en relation avec la puissance sans cesse accrue de nos moyens d'investigation. En est-il ainsi pour la fièvre typhoïde ?*

2° Un facteur biologique, le plus important, en relation avec la connaissance toujours plus grande du germe responsable de la maladie. En ce qui concerne la fièvre typhoïde, des acquisitions récentes surtout dues à Boivin et à ses collaborateurs, sur les facteurs antigéniques, ont modifié bien des idées et ont permis de concevoir des méthodes sérologiques plus appropriées au diagnostic.

Grâce à elles, on a pu en outre corriger les erreurs de technique involontaires dues à la méconnaissance de certains facteurs importants, tels que l'influence de la forme des colonies sur l'agglutination, ou le pouvoir inhibant qu'apporte l'antigène Vi dans les réactions sérologiques classiques.

Nous essayerons donc, dans ce travail, de montrer aussi clairement que possible le rôle qui revient à chacun de ces facteurs dans l'évolution de la fièvre typhoïde depuis cinquante ans. L'influence du facteur biologique étant la plus importante, nous insisterons particulièrement sur les ac-

quisitions nouvelles en biologie microbienne et sur leurs conséquences, aussi bien au point de vue clinique, sérologique, pathogénique et prophylactique.

Le plan qui nous semble le mieux approprié à la bonne compréhension de ce travail est le suivant :

a) *acquisitions récentes sur les antigènes du bacille d'Eberth ;*

b) *évolution du problème du séro-diagnostic en relation avec ces acquisitions nouvelles ;*

c) *aperçu sur la maladie et ses formes cliniques. Evolution clinique de la fièvre typhoïde ;*

d) *évolution des idées sur la pathogénie de la fièvre typhoïde ;*

e) *idées actuelles sur la prophylaxie de la fièvre typhoïde.*

———

CHAPITRE I

ACQUISITIONS RÉCENTES SUR LES ANTIGÈNES DES BACILLES DU GROUPE TYPHO PARATYPHIQUE

La question de la constitution antigénique des bactéries est à l'ordre du jour. Elle a déjà été beaucoup étudiée et surtout amplement analysée.

Cependant nous ne croyons pas inutile de revenir, rapidement d'ailleurs, sur ces notions qui échappent encore à bon nombre de médecins praticiens et qui ne sont guère connues que par quelques spécialistes dans les questions de laboratoire.

La connaissance de la complexité antigénique des bactéries est d'acquisition relativement récente.

Dès 1907, Th. Smith, Reagh et Beyer avaient bien montré que les bactéries mobiles, en particulier les paratyphiques, possédaient deux antigènes distincts : l'un contenu dans le corps du microbe, antigène somatique, l'autre contenu dans les cils, antigène flagellaire. Mais ces travaux passèrent à peu près inaperçus.

En 1917, Nicolle envisage à titre de pure hypothèse la possibilité pour les bactéries de posséder un nombre plus ou moins élevé de facteurs antigéniques. Il compare alors les microbes à des « mosaïques » d'antigènes.

Mais ce n'est vraiment qu'en 1917 que la question commence à prendre corps. A cette époque, Weill et Félix, étudiant le typhus exanthématique, trouvent dans le sang et certaines humeurs des malades, des variétés spéciales de proteus qu'ils désignent sous le nom de proteus X. Ils retrouvent chez un de ces proteus, le proteus X. 19, les deux types déjà décrits en 1907 chez

les Salmonella par Th. Smith, Reagh et Beyer. Weill et Félix appellent variété O (1) la variété immobile, et antigène somatique O l'antigène correspondant ; variété H (2) la variété mobile qui contient à la fois un antigène somatique et un antigène lié aux cils qu'ils appellent H.

Un peu plus tard, Weill, Félix et Mitzemacher renouvellent leurs observations en ce qui concerne cette fois le groupe typho-paratyphique.

En 1917, Arkwright montre que, en dehors de toute question de mobilité, il existe pour chaque microbe deux sortes de colonies correspondant à deux variétés du même microbes :

Les colonies R (3) et les colonies S (4).

Les colonies R sont rugueuses, sèches, à bords dentelés sur milieux solides. Sur milieux liquides, elles ne forment pas un trouble homogène et tombent dans le fond des tubes de culture. Enfin, les microbes qui en sont issus sont spontanément agglutinables par l'eau physiologique.

Les colonies S, au contraire, sont lisses, brillantes, humides, à bords réguliers sur milieux solides. Sur milieux liquides elles forment un trouble homogène et ne déposent que tardivement. Enfin, les microbes qui les composent ne sont pas spontanément agglutinables en eau physiologique.

Ces caractères différentiels sont les caractères principaux. Il en existe d'autres : en particulier les microbes R sont agglutinables au 1/500 par la trypaflavine, alors que les microbes S ne le sont pas.

Ce qui est important dans la distinction de ces deux variétés, c'est surtout le fait qu'elles sont sérologiquement différentes. Cette distinction sérologique tient à ce que la constitution antigénique de ces microbes S et R n'est pas identique.

Les microbes issus des colonies « R » possèdent des facteurs antigéniques constituant l'antigène somatique R qui représente en somme un antigène de base existant chez toutes les variétés du même microbe ou du même groupe de microbes.

---

(1) O, étant la lettre de début des mots allemands : ohne Hauch = sans nappe.

(2) H, étant la lettre de début du mot allemand : Hauch = nappe.

(3) R

(4) S sont les premières lettres des deux adjectifs anglais : rough et smooth.

Les microbes issus des colonies « S » possèdent en plus de cet antigène R un antigène somatique spécial beaucoup plus spécifique, porteur de propriétés particulières, qui lui confère une importance capitale au point de vue immunologique. Cet antigène est désigné sous le nom d'antigène O.

Ces antigènes R et O sont bien entendu tout à fait indépendants de l'antigène ciliaire H, ce qui nous permet déjà d'envisager pour un même germe, un certain nombre de variétés sérologiquement distinctes que nous consignons dans ce tableau dû à Boivin.

		Antigène R	Antigène O	Antigène H
Smooth	Mobile	+	+	+
	immobile	+	+	O
Rough	mobile	+	O	+
	immobile	+	O	O

En ce qui concerne spécialement le bacille d'Eberth, qui peut bien entendu prendre tous les aspects sérologiques que nous venons de montrer, il peut également exister un antigène spécial, voisin chimiquement de l'antigène somatique O. Cet antigène propre à certaines souches et qui semblait au début de son étude jouer un rôle capital dans la virulence, a été mis en évidence par les travaux de Félix et Margaret Pitt. Il a reçu le nom de antigène Vi.

Le bacille typhique, seul microbes qui nous intéressera dans cette thèse peut donc revêtir des aspects sérologiques extrêmement différents.

Chacune de ces variétés va se comporter d'une façon particulière au point de vue clinique et immunologique et cela est dû aux propriétés propres aux différents antigènes dont elle sera porteuse.

Nous allons donc étudier maintenant les antigènes du bacille d'Eberth, au point de vue de leur constitution, de leurs propriétés physiques, chimiques, biologiques et sérologiques.

Etude de l'antigène somatique R.

Cet antigène a pu être étudié chez les microbes provenant de souches R immobiles. Il semble peu important au point de vue de son comportement sérologique et de son pouvoir pathogène. En effet, cet antigène, de nature encore obscure, polysaccharide ou protéine, n'est pas spécifique. Ainsi par exemple chez les Salmonella

les formes rough des différents germes qui composent ce groupe important, sont pratiquement indistinguables par agglutination. Ce fait a été bien établi par Schütze.

Les formes R des bacilles typhiques ne nous seront donc d'aucune utilité au point de vue du diagnostic sérologique de la fièvre typhoïde. De plus, nous avons déjà dit que ces microbes R sont agglutinables spontanément en eau physiologique. Ils constituent donc un très mauvais matériel pour les agglutinations courantes.

Au point de vue pathogène, les germes pourvus du seul antigène somatique R ne provoquent dans l'organisme que peu de troubles, ainsi que le démontrent bien de nombreuses inoculations expérimentales sur les animaux de laboratoire. Il semble donc que privés de leurs antigènes O, les germes soient peu toxiques. Cependant la question mérite encore d'être étudiée, car nous avons vu personnellement des bacilles typhiques totalement dépourvus d'antigène O et Vi, ne contenant par conséquent que l'antigène R et l'antigène H, provoquer des fièvres typhoïdes de gravité non négligeable. S'agissait-il de bacilles typhiques ayant perdu subitement leur antigène O au cours de quelques repiquages ou d'une souche spéciale, nous ne saurions le dire, mais le fait existe et il n'est pas unique.

Au point de vue vaccination, l'antigène R semble aussi avoir peu d'intérêt.

De nombreux auteurs, au cours de recherches épidémiologiques expérimentales, ont montré que le pouvoir vaccinant des souches R, qu'elles soient mobiles ou immobiles, c'est-à-dire contenant ou non de l'antigène H en plus de l'antigène R, était à peu près nul.

Donc l'antigène R, sauf dans quelques cas qui seraient à étudier avec soin, ne présente que peu de signification au point de vue immunologique et n'a guère d'intérêt au point de vue diagnostic sérologique.

Etude de l'antigène somatique O.

Autrement intéressant au point de vue qui nous occupe dans ce travail est l'antigène somatique O. C'est lui, en effet, qui va être avec l'antigène Vi particulier à quelques souches seulement, le pivot de l'immunologie du bacille d'Eberth.

Comme l'ont bien montré de nombreux auteurs, et en particulier Boivin et ses collaborateurs, cet antigène caractérise les souches S ; si bien qu'on peut schématiser avec cet auteur le passage des souches R aux souches S de la façon suivante.

Microbes Rough + antigène somatique complet O = microbe Smooth.

Chaque microbe contient donc obligatoirement d'une part l'antigène R, antigène de fond, non spécifique, et l'antigène somatique O.

Nous allons étudier cet antigène tel qu'il se présente dans le microbe, puis nous verrons quelles sont ses propriétés, puisque par des techniques spéciales on a pu l'isoler de son hôte.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES :

Les propriétés physiques de l'antigène O sont les suivantes. Il est thermostable. Le chauffage à 100° à condition que le milieu soit neutre ne l'altère pas. Dans les mêmes conditions, l'antigène H est détruit, ce qui permet d'obtenir des germes privés d'antigène H. Ces germes chauffés pourront donc servir à pratiquer des réactions d'agglutination O.

L'antigène O résiste à l'action de l'alcool. Il résiste aussi à l'action des acides dilués à condition que la température ne soit pas trop élevée. Par contre, il est altéré par le formol à 5 °/°°. L'action de ce corps sur l'antigène O a surtout été étudiée en vue de la transformation de celui-ci en anatoxine. Les résultats obtenus ne sont pas du tout comparables à ceux qu'on obtient avec les toxines solubles.

Au point de vue sérologique, les bactéries porteuses du seul antigène O — souches naturelles ou microbes privés artificiellement d'antigène H — mises en présence d'un antisérum contenant l'anticorps O, s'agglutinent d'une façon particulière.

L'agglutination est lente, tardive, souvent visible seulement au bout d'une douzaine d'heures.

Les agglutinats sont fins, granulaires et se dissocient difficilement par agitation.

PROPRIÉTÉS IMMUNOLOGIQUES :

L'antigène O représente une spécificité de type, alors que l'antigène R ne représente qu'une spécificité de groupe. L'antigène O n'est agglutiné que par un sérum immun correspondant. Cependant, l'antigène O n'est pas toujours l'apanage d'une seule bactérie. Il existe dans le groupe des Salmonelloses plusieurs types microbiens qui possèdent des antigènes O identiques. Dans ce cas, la différenciation du type est déterminée par la spécificité des antigènes H qui sont dans ce cas toujours différents. C'est ainsi que l'antigène somatique O du ba-

cille d'Eberth est commun avec celui du bacille Enteritidis de Gartner.

White et Kauffmann ont montré qu'une bactérie pouvait renfermer plusieurs antigènes O sérologiquement distincts. Lorsqu'on parle, par conséquent de l'antigène O d'une bactérie, il est question en réalité de l'ensemble de ces antigènes. Chacun de ceux-ci est alors appelé facteur antigénique.

Le bacille d'Eberth, lui, ne renferme qu'un seul facteur antigénique. Le facteur IX qui constitue à lui seul l'antigène de ce germe.

POUVOIR VACCINANT ET VIRULENCE:

Il existe un rapport entre la présence de l'antigène O et la virulence d'une part, et le pouvoir anti-infectieux d'autre part.

C'est Arkwright, en 1927, qui a montré que les souches possédant l'antigène O ont une virulence bien supérieure à celles qui en sont dépourvues. Quant à l'antigène H, il ne jouerait aucun rôle dans la virulence.

Les travaux de Topley d'abord et de Weill et Félix ensuite, ont montré que le pouvoir vaccinant était lié à la présence de l'antigène O et proportionnel à sa quantité. L'anticorps O est responsable du pouvoir bactériolytique des sérums antibactériens et favorise la phagocytose.

Cet antigène protègerait les corps bactériens, d'où l'expression d' « antigène d'enveloppe » de Weill et Félix, de « film d'antigène » de Boivin.

CONSTITUTION CHIMIQUE:

Il y a quelques années, Boivin et ses collaborateurs, J. et L. Mesrobeanu, sont parvenus à isoler l'antigène O complet des bactéries à gram négatif et à en préciser la nature chimique.

Déjà, de nombreux auteurs avaient pu extraire de différents microbes, en particulier des germes à gram positif, des polysaccharides spécifiques, mais ceux-ci se comportaient comme des haptènes et ne représentaient par conséquent qu'une partie de l'antigène complet.

Boivin et ses collaborateurs ont pu extraire des bactéries à Gram négatif une substance glucidolipidique qui se comporte comme antigène, c'est-à-dire renfermant à la fois l'haptène spécifique et le support de la fonction antigénique d'où son nom d'antigène complet.

L'antigène complet ainsi extrait représente la totalité de l'antigène somatique O de la bactérie.

La constitution et les propriétés de cette substance étant identiques pour toutes les bactéries à Gram négatif, les observations que nous allons relever sont totalement valables pour le bacille d'Eberth.

L'antigène glucido-lipidique

—

PROCÉDÉ D'EXTRACTION DE BOIVIN A L'ACIDE TRICHLOROCÉTIQUE :

Principe. — Il est basé sur le fait suivant : les corps microbiens traités par l'acide trichloracétique, laissent filtrer à travers leur membrane devenue perméable les substances qu'ils contiennent.

Technique. — On ensemence sur trois tubes de 22mm contenant de la gelose ordinaire, une souche de bacilles typhiques authentiques, après avoir constaté que ces bacilles forment des colonies S typiques. (La souche que nous employons actuellement avec entière satisfaction est la souche typhique « Sommerthey », du Lister Institute de Londres.)

Après vingt-quatre heures d'étuve à 37°, les bacilles sont raclés, puis émulsionnés dans 100 c.c. d'eau physiologique. Avec cette émulsion on ensemence 24 boîtes de Roux, contenant également de la gelose ordinaire. Les colonies âgées de vingt-quatre heures, émulsionnées dans l'eau physiologique déjà contenue dans les boîtes, sont versées dans des tubes qu'on centrifuge pendant une demi-heure à 5.000 tours. Le culot microbien abondant qu'on obtient est émulsionné avec beaucoup de soin dans de l'eau physiologique, de façon à bien séparer les masses grumeleuses qui se sont formées. On procède à deux autres lavages à l'eau physiologique suivis chaque fois de centrifugation. On émulsionne à nouveau le culot obtenu dans de l'eau physiologique. Cette émulsion est recueillie dans un tube à centrifuger taré et on procède à une nouvelle centrifugation. Après cette troisième centrifugation énergique, le culot débarrassé entièrement du liquide surnageant est pesé, puis additionné dans un matras de dix fois son poids d'acide trichloracétique N/4. On homogénéise bien ce mélange par agitation et en mettant au besoin quelques perles de verre dans le matras, puis on porte le produit à la glacière.

Après quatre heures de contact à 0°, le produit est énergiquement centrifugé, une heure à 5.000 tours ou mieux une demi-heure à 10.000 tours. On obtient ainsi un liquide opalescent (s'il contient de l'antigène complet) et légèrement jaunâtre.

Ce liquide constitue l'antigène brut, que l'on pourrait employer sans autre soin que de le neutraliser soigneusement à la soude, en présence de rouge de phénol.

Mais l'expérience nous a montré qu'il était de beaucoup préférable d'obtenir un antigène plus pur. On place donc l'antigène brut non neutralisé dans des sacs de collodion acétique à 5 % et on dialyse en présence d'eau courante pendant quarante-huit heures. Le liquide ainsi neutralisé physiquement, est alors additionné de trois fois son volume d'acétone pur préalablement refroidi. Il se forme assez rapidement à la glacière un précipité qui représente l'antigène complet purifié. L'antigène peut être conservé à la glacière, dans un matras ou en ampoules scellées.

Quelle que soit la technique employée pour son extraction, l'antigène glucido-lipidique, représentant environ 10 à 15 % du poids sec des microbes, les résultats varient entre 5 à 8 milligrammes d'antigène pour 100 milligrammes de microbes secs.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'ANTIGÈNE GLUCIDO-LIPIDIQUE :

L'antigène glucido-lipidique est une substance solide soluble dans l'eau et donnant une solution colloïdale opalescente.

« Il résulte de la combinaison en une molécule de taille énorme d'un polysaccharide (formé par l'union de sucres et surtout de sucres aminés) avec un matériel lipidique ou plutôt phospholipidique. Stable au chauffage à 100° en solution neutre, il se décompose lorsqu'on le chauffe en milieu faiblement acide : le phospholipide se sépare en une matière insoluble, pendant que le polysaccharide demeure en solution. En milieu fortement acide, la décomposition va beaucoup plus loin et on voit se libérer des acides gras à partir de la fraction lipidique et des sucres et sucres aminés à partir de la fonction glucidique. » (1)

L'antigène glucido-lipidique est donc un antigène complet, il renferme d'une part des polysaccharides qui représentent l'haptène, d'autre part des lipides ou plutôt des phospholipides. La fonction antigénique résulte de l'union de ces deux corps.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES :

L'antigène glucido-lipide injecté à l'animal détermine chez lui l'apparition d'anticorps. C'est un antigène com-

---

(1) Extrait de « Bactéries et Virus », A. Boivin, p. 94-95, collection La Science Vivante (Presse Universitaire de France).

plet et il s'oppose en cela aux polysaccharides simples haptènes, que l'on désigne encore sous le nom d'antigènes résiduels.

L'antigène glucido-lipide somatique est spécifique. Injecté à l'animal, il provoque dans le sérum l'apparition de l'anticorps O correspondant. Mis en présence des bactéries de la souche qui a servi à extraire l'antigène, ce sérum les agglutine à un taux très élevé et n'agglutine pas les autres germes du même groupe. L'antigène glucido-lipidique est bien spécifique.

POUVOIR FLOCULANT :

L'antigène O floculе en présence d'un sérum contenant des anticorps O et cette floculation est proportionnelle à la quantité d'anticorps contenus dans le sérum. Il semble, d'autre part, qu'une quantité donnée d'anticorps O soit susceptible d'absorber une quantité fixe d'antigène O.

POUVOIR TOXIQUE :

L'étude de ce complexe glucido-lipidique a révélé à Boivin et à ses collaborateurs une autre propriété importante : sa toxicité. Une dose de l'ordre du dixième de milligramme suffit à tuer la souris. L'animal injecté présente de la diarrhée, de la dyspnée et l'autopsie révèle une forte congestion des viscères, surtout au niveau des intestins, ce qui correspond aux lésions trouvées par Reilly avec une autre technique.

Ces constatations ont amené Boivin à considérer l'antigène glucido-lipidique comme représentant la partie la plus importante de l'endotoxine du corps microbien. Cette toxicité du complexe glucido-lipidique s'abolit lorsqu'on produit le clivage entre le polysaccharide et le phospholipide ; l'haptène polysaccharidique est dénué de toute toxicité.

POUVOIR ANTI-INFECTIEUX DE L'ANTICORPS O :

A l'heure actuelle, l'antigène O est considéré comme le support du pouvoir vaccinant. Boivin a démontré qu'en injectant à un animal des doses croissantes d'antigène glucido-lipidique, on confère à cet animal une protection très nette contre l'infection expérimentale causée par la souche correspondante.

POUVOIR ANTI-ENDOTOXIQUE DE L'ANTICORPS O :

L'injection à doses croissantes d'antigène glucido-lipidique O à des animaux leur permet de supporter par la suite des doses qui seraient mortelles pour un animal neuf. A côté de cette immunisation active, l'injection de sérum anti O permet d'immuniser passivement des animaux contre des doses mortelles d'antigène O.

L'antigène glucido-lipidique est donc intéressant :

1° *Au point de vue sérologique* :

a) par sa spécificité remarquable ;

b) par sa nature chimique même qui est un garant de sa stabilité ;

c) parce que, isolé, il permet de réaliser des floculations, véritables réactions physico-chimiques, non soumises aux mêmes causes d'erreur que les réactions d'agglutination.

2° *Au point de vue immunologique en général* :

a) il représente un facteur important de toxicité microbienne ; la gravité de la maladie étant sans doute en rapport avec l'abondance d'antigène O de la bactérie ;

b) au point de vue de la formation d'anticorps spécifiques ; plus les microbes dans l'organisme sont chargés d'antigène O, plus la réponse de l'organisme doit être forte, plus les réactions sérologiques avec l'antigène O seront sensibles ;

c) enfin l'intérêt prophylactique : le pouvoir vaccinant des bactéries étant en rapport avec la quantité d'anticorps renfermés dans les bactéries employées pour la vaccination.

Antigène H

L'antigène H représente l'antigène flagellaire des bactéries mobiles.

CONSTITUTION CHIMIQUE ET PROPRIÉTÉS PHYSIQUES :

L'antigène H est probablement de nature protéique. Il est d'une très grande sensibilité vis-à-vis de la chaleur, contrairement à l'antigène O. Il est détruit par le chauffage à 70°.

L'antigène H résiste très bien à l'action du formol, propriété qui permet de stabiliser certaine souche en vue du diagnostic sérologique.
mais il est très sensible à l'alcool absolu.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES :

Pour Arkwright, l'antigène H n'aurait aucun rôle dans le pouvoir pathogène et n'aurait donc aucune propriété vaccinante. De même, Boivin pense que les anticorps H

ne semblent exercer aucune action anti-infectieuse vraiment marquée.

Si l'antigène O est généralement, ainsi que nous l'avons dit, spécifique du type, l'antigène H est susceptible de présenter des variations importantes de ses propriétés immunologiques. Variations qui seraient liées, ainsi que l'a montré Andrews en 1922 pour le Para B, à l'existence de deux phases différentes dites spécifiques et non spécifiques. La spécificité de l'antigène H étant d'ailleurs aussi grande dans sa phase spécifique que celle de l'antigène O.

CARACTÉRISTIQUES DE L'AGGLUTINATION H :

L'existence d'une agglutination flagellaire pure a été démontrée par l'expérience d'Orcutt. On prépare par agitation et centrifugation fractionnée une émulsion flagellaire pure. Mise en présence d'un sérum obtenu avec des germes mobiles, elle donne une agglutination flagellaire pure, avec un sérum anti O elle ne donne pas d'agglutination.

Weill et Félix ont bien précisé les détails de cette agglutination H chez les bactéries mobiles.

a) elle est rapide, on peut l'observer microscopiquement en moins d'une demi-heure ;

b) elle se présente sous la forme d'agglutinats volumineux descendant rapidement au fond du tube et facilement remis en suspension et dissociés par agitation ;

C'est cette agglutination H que nous observons le plus souvent, quand nous pratiquons un séro-diagnostic de Widal classique.

Donc intérêt :

1° *Au point de vue sérologique* :

Spécificité remarquable de la phase spécifique ; elle est comparable à celle de l'agglutination somatique. La phase non spécifique qui pourrait gêner n'est pas assez abondante pour constituer une grosse cause d'erreur.

2° *Au point de vue immunologique* :

L'antigène H semble avoir peu d'intérêt, car il ne participe vraisemblablement pas à la virulence du germe. Cependant, le seul fait qu'il est de nature protidique permet de penser qu'il possède une certaine toxicité non spécifique, qui serait celle des

albumines étrangères injectées à un organisme.

Quant à l'intérêt prophylactique, l'extraction de l'antigène H est trop difficile pour qu'on puisse dire que son action est absolument nulle ; elle semble cependant peu élevée.

Antigène Vi

Bien que ne se trouvant que dans quelques souches spéciales, l'antigène Vi présente une importance particulière en raison des perturbations qu'il amène dans les réactions sérologiques diagnostiques, de l'activité nocive qu'il peut ajouter aux microbes qui en sont porteurs, et de ses propriétés immunologiques générales.

L'antigène Vi a été découvert, en 1934, par Félix et Margaret Pitt, dans certaines souches de bacilles d'Eberth. Le point de départ de cette découverte est la constatation par Félix du fait que certaines souches, bien que possédant l'antigène O, restaient peu virulentes, et que d'autre souches bien que virulentes n'étaient pas agglutinées par le sérum O. Il fut ainsi amené à admettre l'existence d'un nouvel antigène, auquel il attribuait un facteur de virulence particulière, l'antigène Vi. Il put ensuite en démontrer l'existence.

L'apparition de ce nouveau facteur a conduit certains auteurs étrangers, dont Kauffmann, à établir une classification des souches en fonction de la possession ou non de l'antigène Vi. C'est ainsi qu'on distingue :

1) souches V contenant les trois antigènes O + H + Vi,
2) souches W contenant O et H mais dépourvues de Vi,
3) souches VW dans lesquelles Vi est en moins grande quantité que dans les souches V.

(Tout récemment, Boivin a de plus démontré que certaines souches pouvaient posséder Vi sans O.)

Propriétés physiques :

L'antigène Vi serait un antigène d'enveloppe qui entourerait le corps du bacille à la manière d'une capsule, recouvrant ainsi l'antigène O qu'il masque.

Cet antigène est détruit par la chaleur ; il est inactivé par un seul passage au-dessous de 20° et au-dessus de 44°. Seule la température de 37° lui est particulièrement favorable. Il ne semble pas résister à l'action de l'alcool.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES ET SÉROLOGIQUES :

Selon Félix, l'antigène Vi semblerait conditionner la virulence, cette opinion a été confirmée par les travaux de Kauffmann. Pour le premier, il exalterait le pouvoir de multiplication des germes pathogènes ; pour le second, il représenterait simplement un facteur de toxicité.

Cependant, la question semble beaucoup plus complexe. En effet, certaines souches de bacilles d'Eberth, bien que possédant soit l'antigène Vi associé à l'antigène O, soit l'antigène Vi seul, ne présentent pas une virulence extrêmement marquée. Cette constatation est bien connue par tous les spécialistes des questions sérologiques.

Il est difficile de préciser d'où viennent ces variations. S'agit-il d'une différence de composition chimique ? Les antigènes Vi différant entre eux par la position de quelques groupements chimiques. Ou bien les antigènes Vi, chimiquement semblables, trouvent-ils dans le milieu microbien des corps plus ou moins antagonistes vis-à-vis de leur pouvoir toxique ? (1)

Sérologiquement, la présence d'antigène Vi amène dans les réactions classiques des perturbations importantes, qu'il faut bien connaître. Si nous mettons en présence d'un sérum contenant l'anticorps O, des bactéries porteuses d'antigène Vi et d'antigène O, à la température ordinaire pour les agglutinations, c'est-à-dire 37°, nous constatons que l'agglutination O ne se produit pas. L'antigène Vi masque donc l'antigène O dans les réactions ordinaires. Mais l'antigène Vi étant très thermolabile, il suffit de pratiquer les réactions à 45° pour que celles-ci se produisent normalement.

CONSTITUTION CHIMIQUE :

En traitant des microbes contenant à la fois l'antigène Vi et l'antigène O par la méthode de l'acide trichloracétique, Boivin a pu en extraire deux antigènes ; ce sont des antigènes glucido-lipidiques. Leur composition chimique diffère par la teneur en polysaccharides et en acides gras. Ces antigènes se comportent différemment en présence des solutions d'acétate d'Uranyle. Ce produit précipite l'antigène glucido-lipidique Vi des solutions où il est mélangé à l'antigène O. Mais Boivin, reprenant récemment ce problème, a montré que la séparation était plus difficile qu'il ne l'avait pensé et qu'il faut de nombreuses précipitations fractionnées pour pouvoir isoler complètement les deux antigènes.

---

(1) Ces questions que nous nous sommes posées sont, bien entendu, les mêmes en ce qui concerne l'antigène O.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES :

Nous insisterons sur un point particulièrement intéressant : l'action différente de la chaleur sur l'antigène Vi de Felix et sur l'antigène glucido-lipidique Vi. L'antigène glucido-lipidique Vi est thermostable, après chauffage à 100° en milieu neutre, il conserve sa précipitabilité et son pouvoir antigénique intact. Par contre, l'antigène Vi des bactéries vivantes est d'une grande labilité.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES :

Il tue la souris aux doses minima de Ommgr. 50 et provoque les mêmes troubles qu'une injection d'antigène glucido-lipidique O.

Il précipite en présence de sérum anti-Vi et en présence de lui seul.

Enfin, il possède un pouvoir vaccinant incontestable. Son inoculation à la souris confère à cet animal une immunisation prolongée qui lui permettra, par la suite, de résister à des doses de bacilles vivants qui seraient mortelles pour un animal neuf.

Par ses propriétés chimiques et biologiques, l'antigène Vi se rapproche beaucoup des antigènes O portés par le bacille typhique, et, ainsi que conclut Boivin, dans son rapport au premier Congrès des Microbiologistes de Langue Française :

« Il convient de ne plus continuer à placer les deux antigènes du bacille typhique dans deux classes distinctes, mais de les ranger côte à côte dans un même groupe : celui des antigènes O des bactéries au sens large du terme. »

Comme on le voit, le bacille typhique se distingue des autres bactéries à Gram négatif en ce qu'il peut porter à la fois deux antigènes glucido-lipidiques distincts par leur spécificité. Ces deux antigènes constitueraient au total l'endotoxine du bacille typhique.

Donc, intérêt de l'antigène Vi :

1° *Au point de vue sérologique* :

Il présente le même intérêt que l'antigène O auquel il est intimement apparenté. Mais il faut noter de plus les perturbations qu'il apporte au point de vue de l'agglutination de la bactérie qui en est porteuse vis-à-vis de l'anticorps O, et quelquefois de l'anticorps H.

2° *Au point de vue immunologique* :

L'existence de ce facteur Vi est d'une importance capitale. La valeur d'une émulsion vaccinale serait en partie

liée à la présence de l'antigène Vi, et l'absence d'anticorps Vi expliquerait l'inefficacité des sérums thérapeutiques utilisés jusqu'alors. Cependant, il ne faut peut-être pas s'exagérer cette importance qui semble la même que celle qui est liée à la présence d'antigène O.

CHAPITRE II

EVOLUTION DU PROBLÈME DU SÉRO-DIAGNOSTIC EN RELATION AVEC LES ACQUISITIONS RÉCENTES

Séro-diagnostic de Widal

C'est en 1896 que Widal a imaginé et vulgarisé le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Par son extrême simplicité, cette méthode a rendu d'immenses services à la clinique. Nous en rappellerons les principes essentiels et la technique, tels qu'ils ont été définis par Widal.

PRINCIPE :

Après le 10e jour de la maladie, le diagnostic d'un état typhoïde peut être assuré par la recherche des agglutinines spécifiques contenues dans le sang du malade.

TECHNIQUE :

La technique du séro-diagnostic classique de Widal comprend les trois étapes suivantes :

a) préparation des cultures ;

b) récolte du sérum à examiner ;

c) mélange de la culture et du sérum. Constatation des résultats.

A) *Préparation des cultures.*

La culture utilisée doit réunir les conditions suivantes. Elle doit être pure et ne pas présenter d'agglutination spontanée, cette dernière condition étant réalisée par la culture en bouillon, jeune de 24 heures, ou la culture jeune en milieu solide sur gélose, qu'on dilue au moment de s'en servir dans l'eau physiologique.

La culture doit subir des épreuves d'identification fréquentes ; enfin, le microbe doit être agglutinable, d'où la nécessité de vérifier périodiquement l'agglutinabilité par un sérum expérimental.

B) *Récolte du sérum.*

Il suffit de recueillir quelques gouttes de sang du malade, soit par piqûre au bout du doigt ou au lobule de l'oreille, soit par ventouse scarifiée ou ponction veineuse. Le sang n'a pas besoin d'être recueilli aseptiquement.

C) *Mélange de la culture et du sérum.*

PROCÉDÉ MICROSCOPIQUE : il était considéré par Widal comme le procédé de choix.

On met en présence dans des verres de montre des dilutions progressives de sérum à examiner et une émulsion d'une culture sur gélose ou une culture en bouillon de 24 heures. On laisse en contact pendant vingt minutes à la température du laboratoire. Les dilutions employées sont en général les suivantes : 1/25 ; 1/50 ; 1/100 ; 1/200. On prélève une goutte de chaque dilution et on examine au microscope entre lame et lamelle. Quand l'agglutination est positive, on observe un double phénomène :

1) les microbes perdent leur mobilité,

2) les microbes au lieu de rester répartis d'une façon uniforme dans le champ microscopique comme dans l'émulsion témoin, s'agglomèrent en petits tas de 5 à 6 éléments, puis en gros amas microbiens.

PROCÉDÉ MACROSCOPIQUE :

Le mélange sérum-émulsion microbienne est fait dans des tubes à hémolyse aux mêmes dilutions que précédemment. On laisse les tubes à la température du laboratoire pendant 24 heures ou à l'étuve à 37° pendant 6 heures.

En cas de réaction positive, on note :

1) un éclaircissement du liquide surnageant,

2) une sédimentation des microbes au fond du tube. Par agitation, on les remet en suspension dans l'eau physiologique où ils restent sous forme de gros floculats visibles à l'œil nu.

Dans les deux procédés microscopique et macroscopique, la lecture des résultats se fait toujours en comparant avec un témoin.

La séro-agglutination est considérée comme positive à partir de 1/50 pour l'Eberth et de 1/100 pour le para A et le para B.

Le sérum d'un malade atteint de fièvre typhoïde à bacille d'Eberth peut agglutiner à un certain taux le para A et le para B. Pour avoir un diagnostic précis et éliminer les co-agglutinines, on peut soit pousser l'agglutination à un taux plus élevé, le germe en cause donnant l'agglutination la plus forte, soit pratiquer la méthode de saturation des agglutinines ou épreuve de Castellani.

En ce qui concerne le bacille d'Eberth, par exemple, cette méthode consiste à saturer le sérum à examiner avec des germes appartenant au groupe du para A et du para B. On obtient ainsi une dilution de sérum complètement privée des deux anticorps A et B. Seul subsiste, s'il existe, l'anticorps correspondant au bacille d'Eberth.

Dans le cas où les réactions d'agglutination n'atteignent pas les taux que nous venons de donner, mais où il existe quand même une certaine réactivité, les épreuves sont dites douteuses.

Il s'agit alors soit d'agglutinations aberrantes, dues à une cause quelconque (matériel employé, état spécial du sérum), soit d'une typhoïde dans son début.

Il y a alors intérêt à répéter la réaction quelques jours plus tard, pour voir si le taux de l'agglutination a augmenté. Si le taux est resté le même ou a diminué, il ne s'agit vraisemblablement pas d'une typhoïde. Au contraire, si nous avons affaire à cette affection, le taux d'agglutination aura le plus souvent augmenté dans de notables proportions. Il est d'ailleurs à noter que souvent dans ces conditions, l'hémoculture est encore positive, consécutivement à ces réactions douteuses.

RÉSULTATS :

Pour Widal et ses élèves, si on peut considérer comme absolue la valeur d'un séro-diagnostic positif, un résultat négatif a moins de signification. Cependant, on doit faire toutes réserves sur la nature typhique d'une affection au cours de laquelle des séro-diagnostics se sont révélés toujours négatifs.

Widal tenait en effet pour rares les séro-diagnosctics négatifs au cours des affections typhoïdes, après le premier septennaire. (Widal et Sicard, dans un mémoire publié en 1887 dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, donnent une statistique de 167 cas dans laquelle le séro-diagnostic n'est trouvé en défaut qu'une seule fois.)

La réaction de Widal, dans les mains de ses auteurs et après eux, dans celles de nombreux expérimentateurs, est donc une très bonne réaction diagnostique, surtout lorsqu'elle se trouve positive à un taux raisonnable. Cette opinion a d'ailleurs prévalu jusqu'à ces dernières an-

nées. Puis, brusquement, de nombreuses observations, surtout étrangères, sont venues remettre en doute les résultats acquis. Tous les auteurs de ces observations donnent des statistiques qui tendent à montrer que la réaction de Widal présente des défaillances plus ou moins marquées, mais un examen attentif montre que ces erreurs seraient presque toujours dans le sens de résultats négatifs au cours de fièvres typhoïdes avérées.

Certaines de ces statistiques semblent difficiles à retenir, car elles mentionnent une proportion telle de résultats aberrants qu'il est évident que la réaction de Widal a été mal conduite par leurs auteurs. Nous ne retiendrons qu'un certain nombre d'entre elles qui semblent correspondre à une réalité.

Les défaillances de la réaction de Widal existent en effet, mais elles sont peu nombreuses. Elles ont été signalées d'abord par Widal lui-même, puisqu'il émet un doute sur l'interprétation des réactions négatives surtout lorsque celles-ci ne sont pas répétées plusieurs fois.

Quelles peuvent être les causes des anomalies constatées ?

peuvent-elles être réduites au minimum ?

Deux grandes causes peuvent intervenir pour perturber les résultats de la réaction de Widal.

Des causes intrinsèques provenant soit de la technique employée, soit des souches servant à la réaction antigène anticorps.

Des causes extrinsèques provenant soit de phénomènes immunologiques particuliers, soit de raisons plus générales ; surtout la difficulté de juger une réaction sérologique, sur les seules bases de l'interprétation clinique des signes pathologiques observés.

1° Causes intrinsèques.

a) *Causes d'erreurs provenant de la technique employés* :

Ce sont les principales sources d'anomalies. Il est bien rare, en effet, que la technique originale de Widal soit respectée à la lettre. Tantôt les réactions sont faites dans du matériel malpropre, ce qui a tendance à donner des réactions positives anormales. Tantôt les émulsions employées ne correspondent pas du tout à celles que préconisait Widal et on ne peut donner aux résultats obtenus aucune valeur.

Pour faire correctement une réaction de Widal, il faut donc suivre à la lettre les prescriptions de l'auteur. Il

faut, et cela est capital, avoir toujours à sa disposition des souches vérifiées, souvent authentifiées, ayant une mobilité suffisante et se présentant dans les meilleures conditions au point de vue antigénique.

Cela est obtenu surtout quand on a soin de se servir toujours de microbes provenant de souches fraîchement repiquées. On peut dire que toute souche provenant d'un ensemencement de plus de 30 à 35 heures doit être considérée comme suspecte.

La mobilité doit être vérifiée souvent, et pour la retrouver, on devra faire passer le germe du milieu solide où il est conservé dans des milieux liquides riches, comme par exemple le bouillon ascite. Après trois ou quatre repiquages sur ce milieu, le germe qui avait en partie perdu sa mobilité est de nouveau apte à servir pour les réactions.

La lecture des résultats est en général aisée, cependant un bon nombre de causes d'erreurs résident dans ce temps de la réaction.

Avec un peu d'habitude, la lecture microscopique ne donne lieu à aucune hésitation. Cependant, quelquefois l'interprétation de quelques agglutinats peu denses, 3 ou 4 bacilles, peut être délicate. Il faut alors vérifier soigneusement le témoin, qui en cas de réaction négative va présenter ces mêmes agglutinats. Si le doute persiste, il faut refaire la réaction en entier et au besoin la refaire quelques jours plus tard.

La lecture macroscopique est aussi, en général, facile, à condition toutefois qu'on n'essaye pas de sensibiliser cette lecture par des manœuvres en tous points condamnables, comme par exemple la centrifugation des culots.

Cette lecture se fera à l'aide d'une loupe de moyen grossissement après légère agitation des tubes. Nous avons vu dans les généralités que l'agglutination « H » se faisait en gros flocons facilement dissociables. Il est donc bien évident qu'une agitation intempestive des tubes va séparer les agglutinats et va pouvoir conduire à une erreur de lecture.

La concentration de l'émulsion en bacilles peut aussi influer sur les résultats de la réaction. Une concentration trop forte peut provoquer une sorte de phénomène de zone et masquer ainsi une réaction positive. Une concentration trop faible peut donner lieu à une interprétation trop délicate d'un résultat positif, surtout lorsque la lecture est faite à la loupe. On admet que l'émulsion doit être telle que, faite dans un tube à essai de 15 mm., on ne puisse plus lire à travers les caractères d'imprimerie.

Il est bien évident aussi que l'émulsion doit être ho-

mogène. On obtient une telle émulsion en dilacérant patiemment les colonies sur les bords du tube avant de les émulsionner et en plaçant ces tubes à l'étuve une demi-heure avant de pratiquer la réaction.

Voilà donc rapidement énumérées les principales causes d'erreurs provenant de la technique employée. Répétons inlassablement que c'est la non application des principes que nous venons d'indiquer qui donne lieu à la majorité des résultats aberrants, que nous relevons couramment et que l'on trouve souvent dans la littérature concernant la réaction de Widal.

B) *Causes d'erreurs provenant des souches :*

Nous venons de voir dans le chapitre précédent, quel soin il fallait apporter à la conservation des souches et à la récupération de leur pouvoir antigènique maximum, pour la réaction de Widal.

Ce qui était empirique, il y a quelques années, devient clairement explicable actuellement, à la lumière de nos connaissances sur le bacille d'Eberth, que nous avons déjà exposées.

Il y a d'abord des causes d'erreurs dues à la variabilité microbienne. Nous avons déjà vu que par repiquages successifs, des microbes pouvaient perdre leur antigène somatique « O » et se transformer en microbes « R ». Si l'antigène « H » est peu touché dans cette transformation et participe par conséquent normalement à la réaction de Widal, l'agglutinabilité des germes est nettement perturbée.

En effet, ils deviennent agglutinables en eau physiologique. Si l'on n'a pas soin alors de faire un témoin, et surtout de le vérifier, nous aurons dans nos tubes à réaction de fausses agglutinations provoquées entièrement par la variante de germe employé.

On assiste d'ailleurs, dans ce cas, à un phénomène particulier. Plus la dilution du sérum est élevée, plus les microbes sont agglutinés. En effet, le sérum protège le microbe dans une certaine mesure contre l'agglutination spontanée. On assiste alors à une réaction inverse de ce qu'on observe dans une agglutination spécifique, les derniers tubes à réaction et le témoin s'agglutinent alors que les premiers tubes restent à peu près homogènes.

Pour remédier à cette cause d'erreur, il y a lieu, de temps en temps, d'isoler les colonies de la souche qu'on possède et de réensemencer une colonie nettement lisse. On reconstitue ainsi une souche purement S.

Nous avons déjà vu dans l'alinéa précédent comment remédier à la baisse de la mobilité de la souche. Il

suffit de repiquer cette souche sur milieu liquide riche ou quelquefois de repasser la souche sur un animal, pour lui faire récupére une mobilirté normale.

La présence d'antigène « Vi » dans la souche servant à la réaction donne aussi des perturbations dans le sens de la négativité. Mais ce fait, dont on parle beaucoup, intervient peu dans la réaction de Widal classique. L'absence de réaction spécifique intervient en effet plutôt sur l'agglutination O et a peu d'influence pour l'agglutination H. Il suffit, pour se débarrasser entièrement de cette cause d'erreur, d'analyser la souche que l'on veut employer et de reconnaître si elle ne contient pas d'antigène Vi. La présence d'antigène « Vi » est surtout importante quand il s'agit de déterminer la nature d'un germe avec des sérums expérimentaux. C'est dans ce cas qu'il sera souvent nécessaire de pratiquer la réaction d'agglutination à 50°.

2° Causes extrinsèques.

A) *Causes provenant de phénomènes immunologiques particuliers :*

La fièvre typhoïde peut être provoquée par une variété de bacille d'Eberth immobile. Il est évident dans ce cas que la réaction de Widal classique à lecture microscopique va nous donner un résultat négatif. Cependant la lecture microscopique, si cette lecture est effectuée après un temps assez long, va être possible. Cela nous amène à une constatation pratique: c'est que, même si on a recours à la réaction de Widal rapide, il y a le plus grand intérêt à conserver les tubes à réaction à la température du laboratoire pour répéter la lecture macroscopiquement, le lendemain, de façon à confirmer la première lecture d'une part et à reconnaître des réactions tardives d'autre part.

Il existe aussi des cas, où non seulement la réaction de Widal, mais toutes les réactions qui ont pour but de rechercher les anticorps typhiques, sont en défaut. C'est lorsque, pour une cause ou pour une autre, l'organisme ne fabrique pas les anticorps au cours de la maladie.

Il est de nombreux exemples de ces faits qui sont bien connus des sérologistes. C'est souvent dans les typhoïdes à évolution grave et rapide que se produit ce défaut d'agglutination et cependant les germes retirés par hémoculture du sang de ces malades sont normaux au point de vue antigénique. Il est probable que, dans ce cas, c'est l'organisme qui, pour une raison ignorée, n'est pas capable de se défendre contre l'invasion microbienne.

Il existe enfin des causes d'erreurs dues au comportement particulier de l'anticorps « H » chez les vaccinés.

Au cours de la vaccination, l'anticorps « H » se développe assez rapidement, atteint un maximum, puis redescend lentement de telle manière qu'on peut le mettre en évidence, suivant la qualité de la vaccination, fort longtemps après les injections immunisantes. Si dans cette période décroissante, on a un syndrome fébrile rappelant la fièvre typhoïde, la présence d'agglutination par la méthode de Widal ne nous sera donc que d'un faible secours, puisqu'elle peut exister du fait même de la vaccination. Il faudra alors pratiquer des examens successifs à plusieurs jours d'intervalle pour voir si le taux d'agglutination s'élève progressivement. Dans le cas d'une augmentation positive et continue, on pourra presque toujours affirmer le diagnostic de fièvre typhoïde. Cette cause d'erreur peut donc être évitée, en ne pratiquant que la seule réaction classique. Mais l'anticorps « H » des vaccinés est extrêmement labile. Lorsqu'il existe encore dans le sang, à un taux si faible soit-il, certaines causes étrangères, injection de produits chimiques, maladie intercurrente, peuvent faire augmenter considérablement son taux primitif. Cette augmentation est le plus souvent passagère, mais il n'en reste pas moins vrai que nous avons affaire, là, à une défaillance de la réaction due à ce que seul l'anticorps « H » est recherché et dosé dans la réaction.

Nous verrons dans le chapitre suivant comment on peut éviter cet écueil.

B) *Difficulté de juger une réaction sérologique sur les seules bases de l'interprétation clinique des signes pathologiques observés.*

Il ne s'agit pas là, à proprement parler, de causes d'erreurs des réactions, mais nous ne voulons pas passer sous silence cette question d'ordre tout à fait général.

Lorsque chez un malade présentant des signes cliniques de typhoïde, pour lequel l'hémoculture a été négative, parce que, par exemple, elle a été pratiquée tardivement, on trouve une réaction sérologique négative, est-on en droit d'affirmer qu'il ne s'agit pas de fièvre typhoïde ? Lorsqu'au contraire chez un malade ne présentant pas des signes cliniques de fièvre typhoïde, on trouve dans les mêmes conditions une réaction positive, peut-on conclure qu'il s'agit d'une fièvre typhoïde ? Qui a raison dans ce cas ? La clinique ou la sérologie ? Il est souvent malaisé de se faire une opinion bien précise.

On peut voir ici toute la difficulté qu'il peut y avoir à juger une réaction sérologique sur ce cas douteux.

Certains auteurs cependant l'ont fait. Ils ont estimé que les signes cliniques étaient les seules preuves vrai-

ment valables de l'évolution d'une maladie, et ils ont placé les réactions sérologiques qui ne correspondaient pas avec leur diagnostic clinique parmi les causes d'erreurs de la méthode. Nous ne sommes pas de l'avis de ces auteurs et nous estimons que la réaction de Widal a suffisamment fait ses preuves dans les cas avérés, pour que, à part quelques exceptions que nous avons signalées et sur lesquelles nous reviendrons, on puisse considérer cette réaction comme spécifique.

En résumé, la réaction de Widal, bien exécutée, est suffisante pour les besoins courants de la clinique.

Dans quelques cas, il faudra lui adjoindre d'autres méthodes qui nous donneront un complément d'information sur l'état immunologique du malade examiné.

Séro-diagnostic qualitatif

Ce séro-diagnostic a pour but de rechercher et de doser séparément les anticorps « O », « H », « Vi », se trouvant dans le sang du malade suspect d'affection typhoïde.

Les techniques, dues en particulier à Félix et à ses collaborateurs, ont été précisées, au cours d'une Conférence Internationale qui s'est tenue à Londres en 1937. Depuis, certaines modifications sont intervenues, mais il ne s'agit que de modifications de détails et le principe des réactions reste le même. Voici quelles sont ces techniques.

PRÉPARATION ET CHOIX DU MATÉRIEL ANTIGÉNIQUE NÉCESSAIRE A CETTE RÉACTION

Il est indispensable pour réaliser le séro-diagnostic qualitatif, de posséder les trois antigènes : « O », « H », « Vi ». Ces antigènes pourront se trouver, soit dans des souches particulières, soit dans des germes préparés artificiellement.

SOUCHES NATURELLES :

Il existe actuellement un certain nombre de souches qui ont été isolées de produits pathologiques, provenant de malades atteints de fièvre typhoïde, et présentant des caractères antigéniques tels qu'elles peuvent être employées directement pour la réaction.

Il s'agit d'abord d'une souche immobile appelée O 901, qui est dépourvue d'antigène H et qui possède de l'antigène O d'une façon stable. En effet, si on a soin, de temps en temps, d'isoler quelques colonies S pour reconstituer cette souche, la quantité d'antigène trouvée est à peu près constante.

Nous avons ensuite à notre disposition une souche de bacilles très mobiles, contenant dans une forte proportion et d'une façon stable, l'antigène « H » : c'est la souche H 901.

Il existe enfin des souches contenant de l'antigène « Vi » stable, que de très nombreux repiquages n'ont jamais fait disparaître. Ce sont les souches Ty 2, Watson Ty 6 S. La souche Ty 2 est la plus connue et la plus employée. Cette souche, isolée en 1918 par Félix, contient les trois antigènes « O », « H », « Vi ».

Ces différentes souches émulsionnées à partir de cultures de 24 heures vont nous permettre de pratiquer dans de très bonnes conditions le séro-diagnostic qualitatif.

OBTENTION ARTIFICIELLE DU MATÉLIEL AGGLUTINANT LORSQU'ON NE POSSÈDE PAS LES SOUCHES NATURELLES :

En ce qui concerne les antigènes « O » et « H », elle est basée sur le comportement différent de ces antigènes vis-à-vis de la chaleur et de l'alcool.

A) *Préparation des émulsions H.*

On choisira une souche de bacilles très mobiles. Des colonies séparées seront obtenues par culture sur gélose inclinée puis ensemencées séparément en bouillon dans des tubes que l'on place à l'étuve à 37° pendant 16 à 24 heures. On dilue ensuite à l'aide d'eau physiologique formolée à 2 %, jusqu'à ce qu'on obtienne une opacité comparable à celle d'une émulsion étalon.

L'agglutinabilité est vérifiée en présence d'un sérum H et comparée à celle de l'émulsion étalon.

L'émulsion formolée peut être préparée aussi à partir de culture sur gélose. Dans ce cas, la souche utilisée est ensemencée sur boîtes de Roux et laissée à l'étuve à 37° pendant 24 heures. L'émulsion est ensuite faite dans une solution tampon stérile à ph = 7,6 et formolée à 2 %. La composition de cette solution est la suivante :

Phosphate disodique. . . .	10 gr. 1
Posphate monopotassique. .	1 gr. 4
NaCl.	3 gr. 4
Formol de commerce à 40 %	2 c.
Eau distillée.	1 litre.

B) *Préparation des émulsions O.*

Lorsqu'on ne possède pas la souche O 901 du bacille d'Eberth, on utilise des souches sélectionnées et donnant un taux d'agglutination O satisfaisant. On prépare des cultures de 24 heures sur gélose inclinée. La culture est ensuite émulsionnée dans un mélange d'eau physiologique et d'alcool à 96°. Au bout de 24 heures on centrifuge, le culot lavé à l'eau physiologique est enfin dilué dans la solution formolée tampon, jusqu'à ce que son opacité atteigne celle de l'émulsion étalon.

C) *Préparation des émulsions Vi.*

On part habituellement d'une des souches naturelles que nous avons déjà signalées. Les émulsions utilisées seront faites à partir de cultures de 24 heures ou à partir d'émulsions stabilisées par le formol.

Conduite du séro-diagnostic qualitatif

Dans une série de tubes à hémolyse on fait des dilutions de sérum aux taux suivants :

1/25	1/50	1/100	1/200

Dans le premier tube on met 2 gouttes d'eau physiologique
— deuxième — — 6 — — —
— troisième — — 8 — — —
— quatrième — — 9 — — —
— tube témoin — — 10 — — —

Dans le premier tube on ajoute 8 gouttes de sérum dilué au 1/10
— deuxième — — 4 — — — —
— troisième — — 2 — — — —
— quatrième — — 1 — — — —

On ne met pas de sérum dans le tube témoin.

On ajoute à chaque tube 10 gouttes d'une émulsion ayant une opacité telle qu'on ne puisse plus, après son interposition, lire les caractères d'imprimerie, lorsqu'elle se trouve dans un tube de 15 mm.

On agite les tubes de la même manière pour les trois agglutinations. « H », « O », « Vi » ; il ne reste plus qu'à placer les tubes à l'étuve.

Au bout de deux heures, on peut lire les résultats pour les supensions H. En ce qui concerne l'agglutination Vi, le mélange placé à l'étuve à 37°, pendant deux heures, pourra être examiné après 24 heures à la température du laboratoire.

La durée d'incubation nécessaire à l'agglutination O est également de 24 heures à l'étuve à 37°.

RÉSULTATS :

Il est recommandé de faire la lecture à l'œil nu ou à la loupe à la lumière artificielle et sur fond noir. Tous les tubes devront être examinés en les comparant avec les tubes témoins.

Rappelons brièvement les caractéristiques spéciales des agglutinations O, H et Vi.

AGGLUTINATION H	AGGLUTINATION O ET Vi
Se produit rapidement.	Se produit lentement.
Dépôt rapide.	Dépôt lent.
Agglutinats volumineux et de tailles différentes.	Agglutinats fins et de taille uniforme.
Sédiment volumineux.	Sédiment peu abondant,
Liquide surnageant trouble.	Liquide surnageant clair.
Sédiment facilement dissociable par agitation.	Sédiment difficilement dissociable.

Causes d'erreurs du séro-diagnostic qualitatif

Théoriquement, le séro-diagnostic qualitatif dosant séparément les différents anticorps ne devrait pas comporter de causes d'erreurs. Il en est la plupart du temps ainsi, lorsque les différentes réactions sont bien conduites. Cependant, en pratique, les causes d'erreurs dues à des fautes techniques et aux souches employées sont les mêmes que pour la réaction de Widal.

Nous rappellerons seulement en ce qui concerne la technique, les anomalies qui peuvent provenir d'une non exécution parfaite des émulsions : émulsions non homogènes, pas assez ou trop concentrées. Il serait d'ailleurs souhaitable que la concentration des émulsions soit standardisée de telle façon que tous les expérimentateurs opèrent dans les mêmes conditions.

Les causes d'erreurs dues aux souches, sont également les mêmes que pour la réaction de Widal. Il s'agit la plupart du temps de souches mal entretenues. Cette négligence conduit à l'utilisation d'émulsions souvent polymicrobiennes ou de souches dont les germes sont, dans une mesure plus ou moins grande, privés de leur pouvoir antigénique primitif.

En ce qui concerne la lecture des résultats, les difficultés sont identiques pour toutes les réactions d'agglutination. Si dans une réaction fortement positive, il est facile d'apprécier l'agglutination dans les premiers tubes à réaction, il est souvent délicat d'interpréter l'agglutination limite et cependant cette agglutination limite est du plus gros intérêt.

Intérêt du séro-diagnostic qualitatif

Mises à part ces causes d'erreurs évitables, lorsque les réactions sont soigneusement exécutées, le séro-diagnostic qualitatif présente un intérêt incontestable. Il permet, en effet, un dosage approximatif des différents anticorps produits dans l'organisme après l'attaque du bacille infectant.

Si l'appréciation de la quantité d'anticorps H semble peu intéressante, la présence, la quantité d'anticorps O et Vi du sérum peuvent nous amener à des considérations pronostiques importantes.

Il semble, en effet, que si l'organisme produit avec une marge suffisante des anticorps O, qui, comme nous le savons déjà, interviennent au plus haut point dans l'immunité, c'est que ses réactions de défense sont intactes et qu'il lutte avec un certain succès contre le microbe. Si, au contraire, tout en étant présents, les anticorps O sont peu marqués, c'est souvent que l'organisme se laisse envahir sans se défendre suffisamment, par la maladie.

La présence d'antigène Vi a la même signification. Mais ici, intervient le plus souvent un facteur nouveau. Les germes porteurs d'antigène Vi sont généralement plus agressifs que ceux qui en sont dépourvus. On se trouverait donc en présence d'un facteur d'aggravation.

Cependant, si l'organisme fabrique en quantité suffisante les anticorps de défense contre ce nouveau corps, on peut à juste titre considérer que la maladie devra suivre un cours favorable.

En dehors de cette question de pronostic qui n'est d'ailleurs qui partiellement élucidée et sur laquelle nous ne pouvons que formuler des hypothèses très vraisemblables, le séro-diagnostic qualitatif présente un intérêt certain en ce qui concerne le diagnostic de la typhoïde chez les vaccinés.

Chez les sujets soumis à cette mesure prophylactique, les différents anticorps n'ont pas, en effet, une évolution identique.

Les anticorps H après une ascension importante, en rapport avec l'importance de la vaccination, atteignent un maximum difficile à situer dans le temps, puis ne disparaissent que très lentement. A tel point qu'on a pu les retrouver de nombreux mois après la dernière injection. Ils vont donc constituer, pendant toute la période de défervescence, une cause d'erreurs inévitables.

Les anticorps O, au contraire, après avoir atteint un maximum qui se place dans le temps à peu près au même

point que celui des anticorps H, s'abaissent rapidement, de telle sorte qu'ils ne sont plus décelables après trois semaines environ à partir de la dernière injuction. Le taux des anticorps O est souvent si peu élevé que certains auteurs en ont nié l'existence. Citons à ce sujet l'article de P. Delbove et J. Brisou : *Le séro-diagnostic qualitatif de Félix, chez les sujets vaccinés par le T. A. B. chauffé (C. R., Soc. de Biologie, 131-569-570, 1939)*. Le travail de ces auteurs porte sur 64 sérums, recueillis chez des sujets ayant été soumis à des vaccinations par le T. A. B. chauffé de l'Institut Pasteur, et ne présentant pas de typhoïde. Pour chaque sérum, ils pratiquent le séro-diagnostic de Widal et le séro-diagnostic qualitatif. Sur un total de 64 réactions, la méthode de Widal leur donne 49 résultats négatifs et 15 positifs. Sur les 49 réactions négatives, 40, soit 80 %, ont été rectifiées par le séro-diagnostic qualitatif. Les agglutinines décelées par la méthode qualitative dans le sérum de ces vaccinés se sont révélées être pour la plupart du type H, exceptionnellement du type O.

Cependant, il n'est pas douteux que si la vaccination a été pratiquée avec des émulsions provenant de souches contenant de l'antigène O, on doive retrouver l'anticorps correspondant. Si on ne le retrouve pas, c'est souvent que les souches utilisées pour la vaccination étaient dépourvues de cet antigène O et étaient par conséquent peu vaccinantes. Quoi qu'il en soit, retenons la brièveté de l'apparition de ces anticorps O.

Lorsque nous nous trouvons, un ou deux mois après la vaccination, en présence d'un malade ayant un syndrome fébrile faisant penser à une fièvre typhoïde, seule la présence d'antigène O à un titre appréciable, pourra nous permettre de confirmer biologiquement le diagnostic.

Précipito-diagnostic

Krauss, le premier, eut l'idée de se servir des réactions de précipitation dans les infections typhoïdes. L'étude de cette question fut reprise par Fournet et Müller, Laird, Conover, Butts, Costa, Beyer et Jaur, mais toutes ces tentatives restèrent sans résultats ; les antigènes employés par ces différents auteurs n'étant pas assez spécifiques.

Les travaux récents de Boivin, sur la chimie des antigènes, en particulier sur les antigènes complets des bactéries à Gram négatifs, ont permis à R. Tulasne de réaliser une réaction de précipitation simple.

L'antigène complet de Boivin, qui représente la totalité de l'antigène O de la bactérie, possède un pouvoir pré-

cipitant élevé et spécifique vis-à-vis de l'anticorps O qui apparaît dans le sérum d'un sujet atteint de fièvre typhoïde.

R. Tulasne a pensé que cette spécificité pouvait être le point de départ d'une méthode sérologique basée sur la floculation de l'antigène O par l'anticorps correspondant.

Nous allons rappeler ici la technique telle qu'elle a été mise au point par cet auteur.

PRINCIPE :

L'antigène complet de Boivin et le sérum suspect étant mis en présence dans des conditions déterminées, on lit au photomètre de Vernes le degré d'opacification obtenu.

TECHNIQUE :

1) *Préparation de l'antigène* : on utilise le procédé de Boivin (il a déjà été indiqué dans le premier chapitre de cette thèse). Comme il était de beaucoup préférable d'employer un antigène pur, le produit obtenu est dialysé dans des sacs de collodion, pendant 24 heures, contre de l'eau distillée. L'antigène est actuellement retiré de la souche O 901 et donne d'excellents résultats.

2) *Préparation du sérum* : il doit être particulièrement clair, d'où nécessité de le centrifuger énergiquement avant la manipulation.

3) *Titration de l'antigène* : des dilutions successives d'antigène glucido-lipidique dans l'eau physiologique sont mises à floculer avec une quantité fixe de sérum étalon agglutinant la souche O 901 à 1/500. — On choisit comme dilution celle qui donne dans ces conditions un chiffre voisin de 15 ; ce chiffre étant calculé par comparaison avec un témoin constitué par le sérum dilué avec de l'eau physiologique dans des proportions identiques à celles du mélange sérum-dilution d'antigène.

4) *Réaction proprement dite* : à l'aide d'un rhéomètre on verse 0cc7 de sérum suspect dans deux tubes à hémolyse ; dans l'un des tubes, 0cc8 de la dilution d'antigène déterminée par le titrage, dans l'autre 0cc8 d'eau physiologique. On bouche au caoutchouc, on agite, on met 4 heures à l'étuve à 37° et on fait la lecture photométrique pour les deux tubes. La différence du chiffre trouvé pour le tube à réaction et du chiffre obtenu pour le tube témoin indique le taux de précipitation pour le sérum donné.

Les constantes de cette réaction : quantité respective de sérum et d'antigène, température, temps de réaction ont été déterminées expérimentalement. Elles représentent les conditions les plus favorables pour une réaction antigène-anticorps optima.

RÉSULTATS :

Pour l'interprétation des résultats, on peut considérer deux zones. Une première qui est la zone négative et qui s'étend de 0 à 5, une zone positive qui commence à partir de 5.

Discussion de la valeur du précipito-diagnostic

Le précipito-diagnostic de R. Tulasne nous donne donc, au moyen d'un chiffre, le taux d'anticorps O contenus dans un sérum de malade. C'est une réaction qui s'apparente ainsi à l'épreuve de l'agglutination O du séro-diagnostic qualitatif.

Quelles sont les causes d'erreurs de cette nouvelle réaction ? Présente-t-elle un intérêt spécial ?

Les causes d'erreurs provenant des souches, qui constituent le principal écueil des réactions d'agglutination, sont ici inexistantes. La réaction est totalement indépendante des caractères particuliers, souvent provisoires, des souches employées. Nous travaillons là avec un produit chimique stable, ce qui présente un avantage considérable et nous permet de considérer la réaction qui se produit comme une véritable réaction chimique.

En ce qui concerne les causes d'erreurs provenant de la technique, elles sont peu importantes si la réaction est bien exécutée ; la lecture en est facile. Le seul point délicat est la limite inférieure des réactions positives, d'où la possibilité (comme dans les autres réactions sérologiques, d'ailleurs) de réactions douteuses.

Cependant, après l'examen de plus de 600 sérums effectué par R. Tulasne, cet auteur admet que le chiffre 3 constitue déjà une forte présomption en faveur d'une infection typhique.

Contrairement à ce qu'écrit Payet dans sa thèse, l'opacité propre de la dilution de l'antigène complet ne constitue pas une difficulté de la méthode. En effet, aux dilutions employées, l'antigène complet ne possède au photomètre aucune opacité propre, ce qui est prouvé par l'obtention du chiffre 0 dans les réactions négatives, ce chiffre O résultant de la comparaison du sérum dilué avec de l'eau physiologique, avec le même sérum mélangé dans les mêmes proportions avec la dilution d'antigène.

Intérêt de la précipito-réaction

C'est celui qui s'attache aux dosages des anticorps O dans l'organisme.

Nous n'insisterons donc pas puisque nous avons mon-

tré, à propos de la séro-réaction qualitative, quelle était l'importance de la recherche de cet anticorps O, en particulier chez les vaccinés.

Mais nous insisterons une fois de plus sur l'intérêt qu'il y a à utiliser pour le diagnostic sérologique, des réactions qui ne sont pas soumises à des variations non spécifiques, dues la plupart du temps à des modifications de structure antigénique des souches utilisées.

Le taux de précipitation étant représenté par un chiffre, la lecture des résultats est plus facile et plus objective ; en outre, les variations du taux de précipitation seront plus aisées à suivre chez des malades ou chez des vaccinés.

Conclusions

Les arguments que nous avons envisagés, au point de vue du diagnostique séro'ogique de la fièvre typhoïde, nous amènent à penser que ce diagnostic devrait être conduit de la façon suivante.

Si, chez un sujet présentant un syndrome typhique, on trouve une réaction de Widal positive, la question est résolue et il n'est pas nécessaire de confirmer le diagnostic par d'autres méthodes. Il en est de même lorsque une réaction de Widal négative concorde avec l'examen clinique.

Si la clinique et le laboratoire ne se trouvent pas d'accord, il faudra alors pousser le diagnostic sérologique en utilisant les méthodes de dosage des différents anticorps, c'est-à-dire faire : soit la réaction qualitative, soit le précipito-réaction.

Chez les vaccinés, il y aura toujours intérêt à effectuer d'emblée les réactions qualitatives.

Si on veut suivre l'effet d'un traitement sur les anticorps O, comme par exemple R. Tulasne l'a fait pour l'influence des saignées, on aura intérêt à utiliser la précipito-réaction qui donne un taux limite de réaction entièrement objectif.

CHAPITRE III

—

APERÇU SUR LA FIÈVRE TYPHOIDE ET SES FORMES CLINIQUES EVOLUTION CLINIQUE DE LA MALADIE

——

Nous diviserons l'évolution clinique de la fièvre typhoïde en quatre périodes : le début, la période d'état, la période de déclin et la convalescence.

Le début est précédé d'une *période d'incubation*, d'une quinzaine de jours en moyenne. Le malade est fatigué, il présente souvent quelques troubles digestifs prodromiques, parfois cette période ne se traduit par aucun symptôme et il est difficile de préciser le début de la maladie.

PÉRIODE DE DÉBUT OU D'INVASION (premier septennaire)

La fièvre typhoïde a rarement un début brusque ; elle s'annonce souvent par de la lassitude, de l'anorexie, des vertiges, de la somnolence. Fatigue et malaise augmentant, le malade se met au lit. A ce moment, la température est autour de 38°, 38°5, elle va s'élever d'une façon progressive de 1° à 1°5 chaque jour, avec une rémission très légère le matin.

Cette période d'invasion est caractérisée par une série de signes :

céphalagie frontale ou occipitale, s'accompagnant de vertiges, d'éblouissements,

l'épistaxis, se traduisant par un suintement léger,

– l'insomnie, qui fait rarement défaut, est un excellent symptôme,

la langue est légèrement sabburrale, la bouche amère, et l'on note souvent dans cette période de début une véritable constipation.

La température monte peu à peu, et au bout de huit

jours elle finit par atteindre 40°, si bien que Wunderlich a pu dire avec un peu d'exagération : « Toute maladie qui au bout de deux jours atteint 40° n'est pas une fièvre typhoïde ».

Dès cette période, le malade est prostré, abattu.

PÉRIODE D'ÉTAT (deuxième septennaire).

Son début est généralement marqué par l'apparition des taches lenticulaires. Ce sont de petites taches de 2 à 3 mm. de diamètre, peu saillantes, rosées, qui disparaissent par distension de la peau entre deux doigts ; elles sont surtout abondantes sur l'abdomen et le thorax. Elles sont dues à la distension congestive des capillaires du derme et constituent un excellent signe diagnostic.

Autres signes importants :

La diarrhée : les matières sont liquides et d'une teinte verte ou jaunâtre caractéristique (purée de pois), l'odeur en est fétide. Le nombre des selles est variable, de deux à quatre dans les formes légères, il peut atteindre vingt à vingt-cinq dans les formes très graves.

La pression dans la fosse iliaque droite est douloureuse et fait percevoir du gargouillement. L'abdomen est légèrement ballonné par accumulation des gaz dans l'intestin parésié.

La rate est volumineuse. On peut l'apprécier par la pression de la ligne de Piorry chez l'adulte, ou par la palpation sous le rebord costal gauche chez l'enfant, où la splénomégalie est très importante.

La gorge peut présenter une modification qui, lorsqu'elle existe, est caractéristique : *l'angine de Duguet*. Ulcérations superficielles ovalaires de 4 à 5 mm., siégeant sur le pilier antérieur, peu douloureuses.

La langue est blanche au centre, rouge à la pointe et sur les bords. Elle peut s'ulcérer ainsi que les lèvres et se couvrir de dépôts brunâtres : les fuliginosités.

Système circulatoire :

Le cœur du typhique, à la période d'état, présente deux particularités :

lenteur du rythme,
assourdissement du premier bruit.

Le cœur et le pouls battent à environ 100 par minute, la température étant de 40°, il y a donc discordance en-

tre le pouls et la température. C'est un assez bon signe de dothienentérie.

De plus, le pouls est dicrote, le doigt perçoit après chaque pulsation une ondulation seconde. Ce dicrotisme est d'autant plus marqué que la forme de la maladie est plus sévère.

Poumons : l'auscultation des poumons fait entendre des râles de bronchite disséminés. La bronchite est un signe constant de la période d'état.

Symptômes généraux :

A ce moment, la température est autour de 40°, elle demeurera en plateau pendant toute cette période.

Le symptôme capital, c'est *l'état typhoïde* (tuphos), état caractérisé par de la prostration, de l'hébétude, de la somnolence, des soubresauts des tendons, des mouvements inconscients des extrémités ou carphologie ; on note parfois un délire doux et tranquille.

Les urines sont rares et chargées, assez souvent albumineuses.

Le sang : alors que dans la plupart des affections microbienne on observe une leucocytose polynucléaire, la fièvre typhoïde est caractérisée par une leucopénie. Cette caractéristique est importante, car, au cours des complications, en particulier des péritonites, il se produit une leucocytose polynucléaire.

PÉRIODE DE DÉCLIN, DE DÉFERVESCENCE (troisième septennaire).

Elle est marquée par l'accentuation des rémissions matinales de la température. Cette défervescence peut se produire suivant certaines modalités.

Première modalité :

Les rémissions matinales et vespérales sont de quelques dixièmes chaque jour et la température descend en lysis.

Deuxième modalité :

La rémission matinale est très marquée, mais la température remonte très haut le soir, et la courbe dessine de grandes oscillations qui constituent le stade amphibole de Wunderlich.

Troisième modalité :

Très rare : la défervescence est brusque.

Pendant toute cette période les symptômes s'amendent : la langue se nettoie, la diarrhée diminue, le météorisme s'atténue, la splenomégalie rétrocède, le pouls devient

plus fort, la bronchite cesse, et le malade sort peu à peu de sa prostration.

La *convalescence* est parfois interrompue par des rechutes ; elles sont en général courtes et moins graves que la première atteinte.

Formes cliniques

I. — Formes a début anormal.

a) Formes à début brutal avec frisson, ascension thermique rapide entre 39° et 40°. La température tombe ensuite à 37°, puis, à partir de ce moment, monte graduellement.

b) Formes à début marqué par une localisation exceptionnelle sur un organe. C'est ainsi qu'on a pu décrire la pleuro-typhoïde débutant par une pleurésie ; la broncho-typhoïde débutant par une bronchite violente ; l'arthro-typhoïde, dans laquelle les arthralgies simulent le rhumatisme articulaire aigu ; la pneumo-typhoïde, dans laquelle le début a pu être pneumonique ; d'autres débutent comme une méningite aiguë, méningo-typhoïdes. On cite encore des typhoïdes débutant par une paraplégie : myélo-typhoïdes.

II. — Formes suivant l'intensité de l'infection.

a) Formes légères (typhoïdette, fièvre muqueuse, embarras gastrique fébrile) avec atténuation de tous les signes. C'est souvent la forme des vaccinés à immunité incomplète.

b) Formes ambulatoires, où le malade seulement fatigué, anorexique, peut cependant continuer à vaquer à ses occupations. Souvent une complication brutale (hémorragie ou perforation) vient alors révéler la véritable nature de l'affection.

c) Formes abortives, dont l'évolution est raccourcie plutôt que peu sévère. La durée est de 7 à 14 jours, parfois même de 4-5 jours. C'est une forme fréquente chez les enfants. Ce qui paraît caractériser la fièvre typhoïde abortive, c'est la défervescence très rapide avec absence de stade amphibole.

d) Formes hyperpyrétiques avec intensité de tous les symptômes ; fièvre à 41°, 41°5. C'est, dans ce cas, que les lèvres sont sèches, couvertes de fuliginosités, que la langue se racornit, se recouvre également de fuliginosités, de dépôts noirâtres (langue de perroquet). La diarrhée est profuse, les selles nombreuses et involontaires, on en compte vingt à trente par 24 heures. Formation fréquente d'escarres fessières. Le cœur est faible, dispari-

tion complète du premier bruit à la base. Le pronostic de cette forme est fort sombre, il n'est cependant pas désespéré.

e) Formes ataxoadynamiques sans hyperpyrexie, encore plus graves, car le malade ne réagit pas à la gravité de son affection.

L'adynamie correspond à la dépression de tout l'organisme : prostration, hébétude, inertie, insensibilité.

L'ataxie se caractérise par un délire doux, tranquille, des soubresauts des tendons, de la carphologie. La mort survient par collapsus cardiaque.

f) Formes foudroyantes, tuant le malade en quelques jours. Quelquefois, c'est une mort subite qui survient au cours d'une fièvre typhoïde qui semblait normale, à l'occasion d'un mouvement.

g) Formes hémorragiques, assez rares mais très graves, avec purpura, épistaxis, hématurie, modification du temps de saignement, de coagulation, du taux des hématoblastes.

h) Formes prolongées, soit d'une seule tenue avec stade amphibole interminable durant trois mois et même six mois, soit à type pseudo-palustre avec des rechutes nombreuses. Le pronostic de ces formes est grave, car les accidents cardiaques et pulmonaires sont fréquents.

III. — Formes a troubles digestifs atypiques.

La fièvre typhoïde est une septicémie à localisation intestinale habituelle sur la partie terminale de l'iléon, cependant les lésions peuvent déborder cette région et donner lieu à des formes atypiques.

a) L'appendicide typhique résultant d'une localisation des lésions sur l'appendice se traduit par les mêmes symptômes qu'une appendicite banale : douleur dans la fosse iliaque droite localisée au point de Mac Burney, hyperesthésie cutanée, défense de la paroi, vomissements, constipations.

b) Le colotyphus. Dans ce cas, les lésions intestinales prédominent au niveau du cœcum et du colon ascendant. Les douleurs s'irradient sur tout le trajet du colon, le météorisme siège dans les flancs et à la partie supérieure de l'abdomen. Le tableau clinique est celui d'un syndrome dysentérique avec selles très nombreuses, contenant une quantité considérable de mucus et quelques matières.

c) Forme cholériforme. Elle est caractérisée par la survenue en cours de la maladie d'un syndrome d'algidité. La température descend progressivement jusqu'à 36°5

et 35°5. Les extrémités sont froides, la diarrhée profuse, les vomissements incessants, le ventre se rétracte en bateau.

d) Formes à complications intestinales.

L'hémorragie. — Il s'agit rarement d'hémorragie foudroyante, mais le plus souvent d'une hémorragie d'abondance moyenne caractérisée par des signes d'hémorragie interne : lipothymies, pâleur, rapidité du pouls, chute thermique, refroidissement des extrémités. Ces signes sont souvent masqués par le tuphos, et l'hémorragie n'est alors reconnue que par l'extériorisation du sang.

La perforation. — C'est une des complications les plus graves de la fièvre typhoïde. Elle relève des mêmes causes favorisantes et du même processus que l'hémorragie. Elle est à redouter surtout dans les formes où les troubles intestinaux sont très marqués : diarrhée profuse, météorisme, douleurs...

Lorsqu'elle survient au cours d'une fièvre typhoïde sans tuphos, elle a l'aspect d'une perforation intestinale banale et son meilleur signe est la contracture. Au contraire, dans les formes avec tuphos très marqué, le diagnostic en est très difficile.

En plus de ces signes fonctionnels de la péritonite, douleur, vomissements, nausées, dysurie, et des signes généraux, chute de la température, modification du pouls, altération du faciès, il faut rechercher une légère diminution de la mobilité respiratoire du ventre, une légère contracture, une disparition partielle de la matité hépatique.

e) Formes à complications hépatiques et vésiculaires. On a décrit une forme hépatique avec tous les signes d'insuffisance hépatique habituels de l'affection, mais beaucoup plus accentués : vomissements bilieux, diarrhée verte, érythèmes, purpura et mort habituelle.

La cholécystite est fréquente, il peut s'agir soit d'une cholécystite catarrhale, soit d'une cholécystite aiguë évoluant vers la suppuration.

Enfin, rappelons que la fièvre typhoïde a été incriminée comme cause de lithiase et de cholécystite chronique non lithiasique.

IV. — Formes a complications extra-digestives.

a) *Respiratoires*. — Il peut s'agir soit de laryngo-typhus exceptionnel déterminant des accès de suffocation, soit de congestion pulmonaire, de pleurésie ou de pneumonie.

b) *Cardio-vasculaires*. — La *myocardite* déterminant d'abord un assourdissement des bruits du cœur, une baisse

de la tension artérielle, et conduisant ensuite à l'asystolie,

le *callopsus cardiaque,* caractérisé par une chute thermique ,l'altération du faciès, le refroidissement des extrémités et la mort inévitable.

l'*artérite* frappe surtout le membre inférieur droit. L'évolution se fait vers la gangrène et l'amputation devient nécessaire.

la *phlébite* frappe presque toujours le membre inférieur gauche, parfois elle est double.

V. — Formes suivant le terrain.

a) Chez les nourrissons : elle est rare, ce qui domine, ce sont les phénomènes méningés. Sa gravité est considérable et son diagnostic difficile.

b) Chez les enfants : elle est particulièrement fréquente entre quatre et cinq ans, mais habituellement bénigne.

c) Chez les vieillards : elle est rare mais d'une extrême gravité et évolue à bas bruit. Il semblerait que chez les gens très âgés l'immunité soit épuisée et qu'ils puissent, pour la deuxième fois dans leur existence, contracter la maladie.

d) Chez les femmes enceintes : la fièvre typhoïde entraîne souvent l'avortement ou l'accouchement prématuré.

VI. — Formes associées.

L'association de la fièvre typhoïde à d'autres états pathologiques n'est pas rare. C'est ainsi que, pendant la guerre, on a vu des associations à la dysenterie, au paludisme. Chez un tuberculeux, la fièvre typhoïde aggrave les lésions pulmonaires en déterminant un état d'anergie transitoire. Enfin, l'érysipèle, la diphtérie associées à la fièvre typhoïde, l'aggravent.

Evolution clinique de la fièvre typhoïde

Ainsi que nous l'avons déjà signalé, nous envisagerons l'évolution de la fièvre typhoïde au point de vue dynamique et au point de vue biologique.

Au point de vue dynamique.

Depuis les descriptions de Louis et des cliniciens qui ont étudié la fièvre typhoïde au début de son ère clinique, il semble que la maladie a peu évolué. Nous retrouvons toujours à l'heure actuelle les principaux signes cliniques décrits avec tant de soin à cette époque : la courbe thermique, le tuphos, les taches rosées, la défervescence,

les complications. De même, les formes cliniques connues depuis déjà fort longtemps, semblent avoir peu évolué.

Les cas sporadiques se présentent le plus souvent sous la forme classique avec cependant la prédominance de certains des signes caractéristiques qui, au premier examen, semblent modifier les descriptions anciennes. Une observation approfondie remet les choses en place et permet de retrouver le plus souvent l'ensemble des signes essentiels.

Dans sa forme épidémique, la typhoïde peut revêtir une physionomie spéciale. Au cours d'une même épidémie, tous les cas se rapportent alors à l'une des formes cliniques décrites. Pendant ces périodes épidémiques ce sont surtout des formes cliniques, suivant la gravité que l'on observe ; formes graves, ou formes plus ou moins bénignes. Cela tient probablement à la structure endotoxique du germe infectant. Cependant les petites épidémies que nous avons à observer ne nous montrent pas une évolution vers telle ou telle forme clinique déterminée particulière.

AU POINT DE VUE BIOLOGIQUE.

Les acquisitions récentes sur la structure du bacille d'Eberth ont de même peu modifié nos idées sur les formes cliniques de la fièvre typhoïde. La mise en pratique systématique de l'hémoculture d'abord, du séro-diagnostic de Widal ensuite, ont permis de décrire des formes anormales de typhoïdes, en particulier les formes frustes et ambulatoires. Ces formes sont connues depuis longtemps et il ne semble pas que les méthodes récentes de diagnostic sérologique aient permis d'en observer de nouvelles.

Aussi bien au point de vue dynamique que biologique, la fièvre typhoïde apparaît comme une maladie relativement stable dans ses manifestations cliniques.

CHAPITRE IV

IDÉES ACTUELLES SUR LA PATHOGÉNIE DE LA FIÈVRE TYPHOIDE

La pathogénie de la fièvre typhoïde est encore, à l'heure actuelle, dans la période des hypothèses. Cela est dû surtout à la difficulté de reproduire expérimentalement la fièvre typhoïde chez les animaux de laboratoire.

L'ingestion de bacilles d'Eberth, même récemment retirés d'un malade ayant une typhoïde grave, ne produit que peu ou pas de troubles chez les animaux. Pour reproduire des lésions à peu près analogues au point de vue anatomo-pathologique à celles de la typhoïde humaine, il faut apporter préalablement à la muqueuse intestinale des animaux des modifications profondes et encore l'expérimentation n'est pas toujours positive.

L'introduction de bacilles par voie sanguine ne donne pas non plus de lésions comparables à celles de la typhoïde humaine ; l'animal réagit peu ou fait une septicémie quelquefois mortelle, mais avec un minimum ou pas du tout de lésions intestinales.

On ne peut donc tirer de ces expériences dans lesquelles les bacilles sont introduits par des voies d'inoculation normales, aucun renseignement intéressant.

La première théorie pathogénique de l'infection typhoïde, formulée à la suite de la découverte du bacille dans le sang, fut la suivante.

Le bacille typhique introduit dans l'organisme par ingestion arrive à l'intestin, se multiplie dans la muqueuse au niveau des follicules clos et des plaques de Peyer qui finissent par s'ulcérer. Le microbe envahit les ganglions mésentériques qui s'hypertrophient et pénètre dans le sang. Il est éliminé ensuite par les reins et par le foie.

Cette théorie n'explique pas certains faits. C'est ainsi que l'adénite peut exister au début de la maladie, sans ulcérations intestinales. De plus, les ganglions mésentériques n'ont pas toujours un développement en rapport avec l'importance des ulcérations intestinales.

La théorie pathogénique la plus moderne est due à V. de Lavergne. Pour lui, la septicémie éberthienne aurait son point de départ dans les ganglions mésentériques, le microbe coloniserait d'abord dans les formations lymphoïdes du mésentère. Cette théorie a été vérifiée par les expériences de Reilly. En inoculant des bacilles typhiques dans un ganglion mésentérique d'un animal, Reilly put voir évoluer chez cet animal une fièvre typhoïde superposable en tout point à l'affection humaine et montrer que la période d'incubation correspond à une adénolymphique mésentérique généralisée. C'est ensuite le stade septicémique caractérisé par la fièvre, la diarrhée, le tuphos, l'ulcération des plaques de Peyer ; stade d'hémoculture positive.

Comment peut-on expliquer l'ulcération des plaques de Peyer ?

Pour V. de Lavergne, l'organisme se sensibiliserait, en particulier les plaques de Peyer, pendant la période d'incubation. Les microbes éliminés par le sang et les voies biliaires arrivant au contact des plaques de Peyer sensibilisées, provoqueraient un phénomène inflammatoire semblable au phénomène de Koch.

Pour Reilly, l'ulcération intestinale aurait pour cause l'atteinte du système nerveux sympathique de l'abdomen par la toxine typhique. L'injection de toxine typhique au voisinage du nerf splanchnique gauche détermine chez l'animal des lésions intestinales semblables à celles observées en pathologie humaine. Reilly a,de plus, montré que l'injection d'autres substances telles que la nicotine, les sels de plomb, de nickel, de cobalt, donnait des résultats analogues.

D'après ces travaux, on peut donc se représenter les divers stades de la typhoïde de la façon suivante :

1° Stade d'adénolymphite mésentérique, stade d'incubation, asymptomatique ;

2° Stade de septicémie ;

3° Stade d'imprégnation toxique du système nerveux et d'ulcérations intestinales (période d'état).

Ces études pathogéniques permettraient, d'après Bernard de Lille, de mieux comprendre certains faits cliniques :

1° Dans la première période, si l'on n'observe pas de diarrhée, c'est parce qu'il n'y a pas encore d'ulcérations intestinales ;

2° Les fièvres typhoïdes hypertoxiques et toxiques correspondent à une intoxication importante du système nerveux sympathique ; les formes légères sont les résultats d'une faible intoxication ;

3° Lorsque le bacille d'Eberth n'entre pas dans l'organisme par voie digestive, mais commence par se localiser, sur un autre viscère (poumons, méninges), l'évolution de la maladie se fait en deux étapes : d'abord infection du viscère et des ganglions voisins, ensuite stade de septicémie, et d'ulcérations intestinales ;

4° Le système nerveux sympathique étant intoxiqué, sa fonction antagoniste vis-à-vis du système nerveux parasympathique est donc inhibée.

L'hypertonicité du parasympathique qui en résulte, explique la bradycardie relative et la dissociation du pouls et de la température ;

5° La plupart des symptômes de la maladie (tuphos, ulcérations intestinales, troubles nerveux) résultant de l'intoxication typhique du système nerveux, il semble que le traitement le plus logique consisterait dans l'emploi d'une antitoxine neutralisant la toxine ;

6° L'action bienfaisante de la balnéothérapie s'explique aussi par son action sur le système nerveux.

CHAPITRE V

IDÉES ACTUELLES SUR LA PROPHYLAXIE DE LA FIÈVRE TYPHOIDE

L'idée que les bacilles tués pouvaient provoquer une réaction de défense dans l'organisme, et empêcher ainsi l'attaque d'un bacille vivant, revient à Chantemesse et Widal.

En 1898, en effet, ces auteurs montrent que l'injection à des animaux de bacilles tués par la chaleur, les immunise contre l'inoculation de doses de bacilles typhiques vivants, mortelles pour les animaux non traités.

La vaccination humaine a été tentée pour la première fois par Wright, à l'aide de cultures de bacilles tués à 60°.

Puis en France, le Professeur Vincent proposa un vaccin immunisant, non seulement contre la fièvre typhoïde mais contre des maladies à épidémiologie commune, les paratyphoïdes. La première application en fut faite en 1910.

Depuis, un certain nombre d'auteurs ont proposé des vaccins qui ne diffèrent des premiers que par les quantités respectives de bacilles d'Eberth, para A, para B, et le mode de stérilisation de ces germes.

Cette vaccination appliquée sur une grande échelle dans les armées françaises pendant la guerre 1914-18, a fait ses preuves. En effet, dès qu'elle fut appliquée, la morbidité et la mortalité qui atteignaient des proportions alarmantes dans la troupe, tombèrent pratiquement à 0.

Depuis la guerre, la vaccination a continué à être appliquée dans l'armée, aux colonies et à un grand nombre de personnes civiles avec de bons résultats.

Cependant, des observations de plus en plus nombreuses tendent à montrer depuis ces vingt dernières années, que des vaccinés peuvent contracter la fièvre typhoïde.

Recherchons les causes de ces défaillances. On peut en énumérer plusieurs.

1° Vaccinations mal faites.

C'est une des causes importantes de l'échec de la vaccination. Elle est surtout due au fait que le nombre d'injections vaccinantes n'est pas suffisant. On a, en effet, remarqué une recrudescence des typhoïdes chez les vaccinés durant une période, où on avait pris l'habitude de réduire la vaccination à 1 ou 2 injections sous-cutanées de vaccin.

Le Professeur Lemierre s'est élevé avec force contre cette pratique qui tendait à faire d'un parfait instrument prophylactique une mesure de protection plus ou moins douteuse.

Pour juger d'une vaccination, et c'est le cas pour la fièvre typhoïde, il est indispensable que celle-ci soit faite dans des conditions telles qu'on obtienne un maximum de réussite. Or, l'expérience a démontré que ces conditions étaient réalisées au maximum avec trois injections de vaccin en inoculation sous-cutanée.

2° Cas de vaccinés anciens.

Nous manquons d'un test pour juger la durée de l'immunité créée par la vaccination dans la fièvre typhoïde. On ne peut, en effet, se baser sur les réactions humorales, car celles-ci sont provisoires et ne donnent aucune idée précise sur l'état d'immunisation d'un individu. Mais on peut admettre que l'immunité post-vaccinale n'est pas éternelle.

L'histoire de quelques épidémies montre cependant que sa durée doit être en moyenne de 5 à 6 ans. Cette durée est certainement variable en fonction de différents facteurs : d'une part, la qualité des souches employées pour la vaccination, d'autre part, une différence de sensibilité des individus eux-mêmes à la vaccination.

Quoi qu'il en soit, il y a intérêt à répéter la vaccination par exemple tous les 5 ans, par une injection de rappel. Ce n'est que chez ces sujets où la vaccination a été exécutée et entretenue correctement, que l'on pourra parler de défaillance de la vaccination, dans les cas où ils contracteraient la fièvre typhoïde.

3° Causes de défaillance dues au vaccin lui-même.

Nous ne parlerons pas du vaccin buccal, qui ne semble pas présenter suffisamment de garanties au point de vue immunologique, mais des différents vaccins chauffés, ou stérilisés chimiquement, inoculés par voie sous-cutanée.

Nous savons que ceux-ci sont efficaces, mais que cependant on peut enregistrer avec eux une série d'échecs, peu nombreux il est vrai.

L'explication de ces échecs est relativement facile à la lumière des acquisitions récentes sur le bacille d'Eberth que nous avons exposées.

Nous avons vu que certaines souches de bacilles dépourvues ou peu pourvues d'antigènes glucido-lipidique, étaient pratiquement non vaccinantes.

L'expérimentation sur l'animal, en particulier la souris, est à ce sujet et pour de nombreux auteurs, parfaitement probante.

Lorsqu'on fabrique du vaccin, on n'est donc jamais tout à fait sûr de la qualité vaccinante de celui-ci. Suivant la proportion d'endotoxine glucido-lipidique, on pourra avoir affaire à un bon vaccin, un vaccin moyen, un vaccin médiocre.

De plus, les souches communément utilisées pour la fabrication de produits vaccinants sont, en général, dépourvues d'antigène Vi, qui, comme nous l'avons montré, intervient puissamment dans la vaccination.

Heureusement, dans l'immense majorité des cas, les souches des Instituts préposées à la production des vaccins sont bien entretenues et soigneusement vérifiées. C'est pourquoi on observe si peu d'échecs de la vaccination.

On devrait toutefois, ce qui est fait actuellement dans quelques Instituts, n'employer pour la vaccination que des souches soigneusement vérifiées au point de vue de leur teneur en antigène O ; et à ces souches on devrait adjoindre des souches contenant de l'antigène Vi.

Cependant, dans l'avenir, il y aurait certainement intérêt à utiliser pour la prophylaxie non plus des émulsions microbiennes de valeurs inégales, mais les produits glucido-lipidiques purs O et Vi, extraits chimiquement de ces germes.

La qualité vaccinante de ces produits serait alors toujours identique à elle-même. Les doses injectées pourraient être calculées exactement et on aurait ainsi une constance dans la vaccination, qui n'existe pas actuellement.

Ces procédés nouveaux de vaccination sont à l'étude. Il semble que l'on se heurte pour le moment à un obstacle, qui pourra sûrement être surmonté, c'est que les antigènes glucido-lipidiques purs sont assez toxiques pour l'organisme et provoquent des réactions non négligeables. Il est vraisemblable qu'il ne s'agit là que d'une question de dose, qui peut être résolue ultérieurement.

CONCLUSIONS

Nos idées sur la fièvre typhoïde se sont peu modifiées depuis les cinquante dernières années.

1° Au point de vue sérologique :

La réaction de Widal reste la réaction diagnostique de base.

Les acquisitions récentes sur la biochimie du bacille d'Eberth ont permis d'en préciser les causes d'erreur et ont donné les moyens de les juguler en grande partie.

Dans certaines circonstances, en particulier chez les vaccinés, les réactions sérologiques modernes apporteront des précisions importantes pour le diagnostic ;

2° Au point de vue clinique :

La maladie semble stabilisée et on ne note aucune prépondérance de formes cliniques particulières ;

3° Au point de vue prophylactique :

La connaissance de la constitution antigénique du bacille d'Eberth explique les rares échecs de la vaccination et permet d'envisager des méthodes vaccinales nouvelles.

Clermont-Ferrand, le 8 Juin 1942.

VU :

Le Président,

ANDRÉ FORSTER.

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,

ANDRÉ FORSTER.

Clermont-Ferrand, le 8 Juin 1942.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg,

A. DANJON,

Vice-Président du Conseil
de l'Université.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMI P. — Etude sur les coagglutinations typho-paratyphiques. (*Journ. Physiol. et Path. générales,* 1907, p. 129.)

ALEXA E., MANIOLU, BALTEANU E. — Valeur comparée de l'antigène total (culture vivante) et des antigènes O et H dans la réaction de Widal. - Evolution de la courbe des agglutinines au cours de la fièvre typhoïde. (*C. R. Soc. de Biol. de Bucarest-Sce,* du 17 juin 1937, p. 529.)

ARCHER R., BERNARD A., ALDANA. — Les défaillances du séro-diagnostic de Widal. Causes probables. (*Journal des Sciences Médicales de Lille,* nº 49, 5 décembre 1937, p. 526.)

ARCHER R., GONZALEZ J. — La coproculture dans les affections typhoïdes. (*Journal des Sciences Médicales de Lille,* 28 août 1938.)

ARKWRIGHT J.-A. — *Journal of Path. and Bact.*, 1921, t. 24, p. 26.

BACHMANN A. — Antigène Vi et action préventive du sérum anti-Eberth. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1937, t. 127, p. 380.)

BADENSKI A. — Recherches comparées sur les agglutinines O et H dans le sang des cas de typhoïde. (*C. R. Soc. de Biol. de Bucarest-Sce,* du 17 juin 1937, p. 527.)

BECKERICH A., ENGEL G. — Quelques données techniques sur chacune des variables de l'agglutination typhique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1921, t. 84, p. 672.)

BERTRAND A. — Diagnostic de la typhoïde et des paratyphoïdes par la méthode Welch et Stuart. (*L'Union Médicale du Canada,* t. LXVI, nº 6, juin 1937.)

BEZANÇON F., PHILIBERT A. — Précis de Pathologie Médicale : maladies infectieuses.

BLINKINE S.-A., SPIVAK E.-A. — Une méthode plus rapide de diagnostic précoce de laboratoire de la fièvre typhoïde. (*La Médecine expérimentale,* janvier 1937, nº 1.)

BOIRON H., SCHAFER E. — Influence de l'agitation sur l'agglutination du bacille typhique. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1932, t. 109, p. 459.)

BOIVIN. — Rapport présenté au Congrès des Microbiologistes de Langue française : Antigènes somatiques et flagellaires. (*Ann. de l'Institut Pasteur,* 1938, 61, nº 4.)

BORDET, SLEESWYK. — Séro-diagnostic et variabilité des microbes selon les milieux de culture. (*Ann. Institut Pasteur,* 1910, t. 24, p. 476.)

CHANTEMESSE, WIDAL. — De l'immunité contre la fièvre typhoïde conférée par les substances solubles. (*Ann. Institut Pasteur,* 1887.)

COFFRIN M. — Remarques sur la vaccination anti-typhoïdique préventive. (*Presse Médicale,* 1938, p. 583.)

COSTA S., BOYER L., JAUR L. — Sur le précipito-diagnostic de la fièvre typhoïde. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1924, t. 90, p. 865.)

COSTA-CRUZ J.-D. — Agglutination flagellaire et agglutination somatique. (*C. R., Soc. de Biol.*, t. 123, p. 713.)

DELALANDE. — L'allergie typhique. *Thèse Paris,* Librairie Arnette, 1930.)

DELBOVE P., BRISOU J. — Etude sérologique de 45 souches de bacille d'Eberth isolées en Cochinchine. (*C. R. Soc. de Biol.*, 128, nº 17, 1938, p. 275-277.)

DELBOVE P.,Z BRISOU J. — Séro-diagnostic de Widal et séro-diagnostic qualitatif de Félix dans quelques cas de fièvre typhoïde, observés à Saïgon. (*C. R. Soc. de Biol.*, 129, nº 125, 1938, p. 167.)

DELBOVE P., BRISOU J. — Le séro-diagnostic qualitatit de Félix chez les sujets vaccinés par le T. A. B. chauffé. (*C. R. Soc. de Biol.*, 131, 1939, p. 569-570.)

DELBOVE P., BRISOU J. — Etude comparative entre le séro-diagnostic de Widal et le séro-diagnostic qualitatif (Félix), chez les typhoïdiens et chez les vaccinés par le T. A. B. chauffé. (*Revue d'immunologie,* 6, 183-192, mai 1940.)

DELBOVE P., REYNES V. — Rapports entre la bactériémie typhique et la séro-réaction de Widal, au cours des fièvres typhoïdes en Cochinchine. (*C. R., Soc. de Biol.*, T. 183, nº 4, 1940, p. 585.)

DEVÉ F., JAMINON, HAUDUROY P. — Le Laboratoire et ses défaillances à propos du diagnostic des infections typhoïdes. (*Le Concours médical,* nº 1, 2 janvier 1938, p. 25-28.)

DIACONO H. — Séro-diagnostic des affections typhiques, rôle des globulines sériques dans l'épreuve de l'agglutination. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1928, t. 88, p. 869.)

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE R., KOSSOVITCH. — Antigènes. Hétéro-antigènes et Haptènes. (Baillère et Fils, Edit., 1937, Paris.)

FÉLIX A., PITT M. — A new antigen of B. Typhosus Its relation to virulence and active and passive immunisation. (*The lancet,* 1934, t. 227, p. 186.)

The « Vi » antigen of various salmonella types. (*Brit. J. of Exper. Path. and Bact.*, 1936, t. 17, p. 81.)

FIESSINGER, CATTAN. — Le pouvoir bactéricide du sérum et du plasma à l'égard du bacille d'Eberth. (*R. Médicale,* septembre 1928.)

GASSER M. — Deux cents cas de séro-diagnostics. (*Soc. Méd. Hôp.*, 1897, t. 14, p. 870.)

GRASSET E., LEWIN W. — Antigène Vi du bacille typhique dans l'infection et l'immunité antitoxine. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1937, t. 124, p. 331.)

HAUDUROY P. — Quelques données nouvelles sur la sérologie de la fièvre typhoïde. (*La Revue Médicale,* nº 87, 30 octobre 1937, p. 1.525.)

HEIDELBERGER M. — Les aspects chimiques de la fonction antigène et leur rapport avec les agents infectieux. (*Rev. Imm.*, 1938, t. 4, p. 293.)

HÉRACLÈS MASCHAS. — Conceptions actuelles du séro-diagnostic des maladies typhoïdes. (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiques,* T. CXI, mai-décembre 1940, p. 119-127.)

HORNUS. — Structure antigénique et classification des bacilles du groupe des Salmonella. (*Rev. Imm.*, 1935, t. I, p. 488.)

KAUFFMANN F. — Veber die diphasische natur der typhus bacillen. (*Ztschr. f. Imm. v. infektion skraukl,* 1936, t. 119, p. 65.)

LAIGNEL, LAVASTINE, LÉVY, BHRUL, GALLOT, MIGNOT. — Fièvre typhoïde anormale ; encéphalotyphus ; séroréactions négatives. (*Soc. Méd. Hôp.*, avril 1938, p. 613.)

LAVERGNE V., CRÉANGE J., LÉVY. — Durée entre l'apparition des premiers signes de typhoïde et la réaction de Widal. (*C. R. de Biol.*, 1928, t. 99, p. 837.)

LEGROUX R., MAGROU J. — Etat organisé des colonies bactériennes. (*Annales Institut Pasteur,* 1920, t. 34, p. 417.)

LEMIERRE A. — Le séro-diagnostic de Widal. (*Gazette des Hôpitaux,* 1938, nº 13, p. 201.)

NÉLIS P. — Production des agglutinines chez le lapin soumis à l'injection intra-veineuse de bacilles paratyphiques B. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1937, nº 31.)

NICOLLE M. — Les antigènes et les anticorps. (Un vol., Masson, 1924.)

NICOLLE M., RAPHAEL A., DEBAIN E. — Etude sur le bacille d'Eberth et sur les bacilles paratyphiques. (*Annales Institut Pasteur,* 1917, t. 81, p. 374.)

NOBECOURT P., PEYRE E. — Agglutination des bacilles typhiques et paratyphiques isolés chez des malades du service des contagieux de F..., par des sérums agglutinants expérimentaux. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris,* mars 1917, p. 493.)

PAYET M. — Dissociation antigénique des bactéries du groupe typho-paratyphique. Ses applications au sérodiagnostic. (*Thèse,* Paris, 1939.)

PILOD M., JUDE A. — Valeur diagnostique de la séroréaction de Widal chez les sujets soumis à la vaccination T. A. B. simple ou associée. (*Bull. Acad. de Médecine,* t. 13, nº 17. Sce du 7 mai 1935.)

REILLY J. — Sur la pathogénie de la dothienenteriel. (*Annales de Médecine,* nº 2, février 1935, p. 182.)

ROBERTSON R.-C., YU H. — The value of « H » and « O » agglutination in the sérological diagnostic of typhoïd Fever (*The Chinese Médical Journal,* 1933, t. 49, p. 1.117.)

ROGER, WIDAL, TEISSIER. — Séro-diagnostic de Widal. (*Nouveau Traité de Médecine,* fasc. III, 1927, p. 191-194.)

SARTORY A. — De la reconnaissance de différents bacilles typhiques et paratyphiques. (*Progrès Médical,* 1920, t. 35, p. 95.)

TEISSIER P., REILLY S., RIVALIER E., CAMBESSÈDES, DELALANDE J. — Nouvelles recherches sur l'immunité typhique. (*Annales de Médecine,* avril 1930, t. 27, nº 4, et *Annales de Médecine,* décembre 1930, t. 28, nº 5.)

TOPLEY W.-W.-C., WILSON G.-S. — The principles of bactériology and immunity. (Un vol. New-York, 1936, Win Wood and Cº.)

TROUSSAINT. — La réaction de Widal dans le pronostic de la fièvre typhoïde. (*C. R. S. B.*, 1903, t. 55, p. 198.)

TULASNE. — Etude des précipitines de l'infection éberthienne, à l'aide de l'antigène complet de Boivin. (*C. R., Soc. de Biol.*, 1938, 128-580.)

Etude des précipitines de l'infection éberthienne à l'aide de l'antigène complet de Boivin, avec lecture photométrique. (*C. R., Soc. de Biol.*, 1938, 128-552.)

Remarques concernant la technique utilisée pour l'étude des précipitines. (*C. R., Soc. de Biol.*, 1938, 128-1.041.)

Evolution expérimentale des précipitines du bacille d'Eberth, mesurées par la méthode photométrique. (*C. R., Soc. de Biol.*, 129-270.)

VASSILIADIS P.-C., CHAWARBY M. — Emulsions typhiques, paratyphiques extraites par le chloroforme, utilisées dans la réaction de Widal. (*C. R., Soc. de Biol.*, 129, nº 25, 1938, p. 170-172.)

WEIL, FÉLIX. — Zur Tragueder spezificat der X. Stamme un der Weil-Félixchen agglutination bei Fleckfeiber typhus (*Wien Klin Woch.*, 1918, t, 30, p. 1.150-1.159.)

Ueber den Doppel. - Typhus der Rezeptoren der Typhus, Paratyphus, Gruppe. (*Zeitschrift f. Imm.*, 1920, t. 29, p. 24.)

WHITE P.-B. — Further studies of the Salmonella Group. (*Publ. of Méd. Reas Council,* 1926.)

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION. 18

CHAPITRE I

ACQUISITIONS RÉCENTES SUR LES ANTIGÈNES DES BACILLES DU GROUPE TYPHO-PARATYPHIQUE. 20

— l'antigène somatique H. 22
— l'antigène somatique O. 23
— l'antigène glucido-lipidique. . . . 26
— l'antigène H. 29
— l'antigène Vi. 31

CHAPITRE II

EVOLUTION DU PROBLÈME DU SÉRO-DIAGNOSTIC EN RELATION AVEC LES ACQUISITIONS RÉCENTES. 35

— Séro-diagnostic de Widal. 35
— Séro-diagnostic qualitatif. 43
— Précipito-diagnostic. 48

CHAPITRE III

APERÇU SUR LA FIÈVRE TYPHOIDE ET SES FORMES CLINIQUES. EVOLUTION CLINIQUE DE LA MALADIE. 52

CHAPITRE IV

Idées actuelles sur la pathogénie de la fièvre typhoide. 60

CHAPITRE V

Idées actuelles sur la prophylaxie de la fièvre typhoide. 63

Conclusions. 66

Bibliographie. 68

IMPRIMERIE REGIONALE, 37, rue Montlosier, CLERMONT-FD.